

A tragédia da

MACONHA

Causas, consequências e prevenção



Série: drogas lícitas e ilícitas

Conselho Federal de Medicina

A tragédia da maconha

Causas, consequências e prevenção

Série: drogas lícitas e ilícitas

Brasília, 2019

Copyright © 2019 – Conselho Federal de Medicina

A tragédia da maconha: causas, consequências e prevenção

Drogas lícitas e ilícitas, n. 1

Conselho Federal de Medicina – CFM

SGAS 915, Lote 72

CEP: 70390-150 – Brasília/DF – Brasil

Tel.: (+55) 61 3445 5900

Tel.: (61) 3445 5900 / Fax (61) 3346 0231 / e-mail: cfm@portalmedico.org.br

Versão eletrônica disponível em: portal.cfm.org.br

Supervisão editorial: Milton Souza Júnior e Paulo Henrique de Souza

Copidesque e revisão: Lucas Giron e Hamilton Fernandes | Tikinet

Capa, diagramação e impressão: Diagraf Comunicação, Marketing e Serviços Gráficos Ltda.

Tiragem: 3.000 exemplares

Ficha catalográfica:

Catalogação: Biblioteca do CFM

A tragédia da maconha: causas, consequência e prevenção / Conselho Federal de Medicina, Comissão para Controle de Drogas Lícitas e Ilícitas. – Brasília: CFM, 2019.

159 p. ; 10,5x14,5cm. (Drogas lícitas e ilícitas, n. 1)

ISBN 978-85-87077-65-3

1. Maconha. 2. Cannabis-consumo. 3. Saúde pública. I-Conselho Federal de Medicina. II-Série.

CDD 616.863

DIRETORIA DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM)*

Presidente: Carlos Vital Tavares Corrêa Lima
1º vice-presidente: Mauro Luiz de Britto Ribeiro
2º vice-presidente: Jecé Freitas Brandão
3º vice-presidente: Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti
Secretário-geral: Henrique Batista e Silva
1º secretário: Hermann Alexandre Vivacqua von Tiesenhausen
2º secretário: Sidnei Ferreira
Tesoureiro: José Hiran da Silva Gallo
2º tesoureiro: Dalvélio de Paiva Madruga
Corregedor: José Fernando Maia Vinagre
Vice-corregedor: Lúcio Flávio Gonzaga Silva

COMISSÃO PARA CONTROLE DE DROGAS LÍCITAS E ILÍCITAS

Mauro Luiz de Britto Ribeiro (coordenador)
Alberto José de Araújo
Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti
Gerson Zafalon Martins
Jecé Freitas Brandão
João Paulo Becker Lotufo
Leonardo Sérgio Luz
Salomão Rodrigues Filho
Sidnei Ferreira

PESQUISA E ELABORAÇÃO DO TEXTO

Alberto José de Araújo, MD, M Sc., PhD.

Médico sanitarista e pneumologista do NETT/IDT/HU-UFRJ

João Paulo Becker Lotufo, MD, M Sc., PhD.

Médico pediatra, coordenador do Ambulatório Antitabágico do HU/USP

Carolina Costa, MD, M Sc.

Médica psiquiatra do HU/IPUB/UFRJ

*Para acessar a lista completa de conselheiros federais de medicina (efetivos e suplentes), visite o site Portal Médico (portal.cfm.org.br).

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. PREFÁCIO	13
3. INTRODUÇÃO.....	23
4. EPIDEMIOLOGIA	27
5. METODOLOGIA	35
6. TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA.....	39
7. EXPOSIÇÃO AMBIENTAL À MACONHA.....	43
8. DEPENDÊNCIA QUÍMICA.....	47
9. VULNERABILIDADE A OUTRAS DROGAS.....	51
10. EFEITOS DA MACONHA NO ORGANISMO	53
11. EFEITOS TERAPÊUTICOS DA <i>CANNABIS</i> E DOS CANABINOIDES	111
12. TRATAMENTO PARA INTERRUÇÃO DO USO DA MACONHA	117
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	121
REFERÊNCIAS CONSULTADAS	125

1. APRESENTAÇÃO

O principal objetivo deste livro é oferecer, aos médicos, profissionais de saúde, educadores, legisladores, gestores e à população em geral, informações sobre a maconha baseadas por evidências científicas que auxiliem em sua prática diária e contribuam para maior conscientização dos jovens, pais e a sociedade como um todo, sobre os riscos e efeitos nocivos que o uso da *Cannabis* acarreta para a saúde, além de apresentar os benefícios de seu uso medicinal.

Atualmente, a *Cannabis* é a droga ilícita mais produzida e consumida no mundo, com um número global de usuários chegando a 182,5 milhões (3,8% da população mundial). Da mesma forma, é a substância ilícita mais usada entre a população de 15 a 64 anos na América do Norte, com prevalência anual estimada de 11,6%. Um estudo longitudinal recente mostrou que 12,4% dos usuários de tabaco relataram fumar maconha antes do início do tabaco. Além disso, também foi observado maior uso entre jovens negros em comparação com brancos e, entre aqueles expostos a traumas violentos.

Segundo o Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (Lenad, 2012), a substância ilícita com maior prevalência de uso na população brasileira é a maconha. Do total da população adulta, 7% declarou ter experimentado a maconha alguma vez na vida, o que corresponde a 8 milhões de pessoas. No grupo dos adolescentes, estimado na época em 14 milhões, cerca de 4,3% (597 mil) já haviam experimentado a droga. Considerando o consumo de maconha nos últimos 12 meses, 2,5% dos brasileiros adultos declararam tê-la

usado, assim como 3,4% dos adolescentes, ou seja, mais de 3 milhões de adultos e 478 mil adolescentes em todo o país.

Há evidências de que o uso precoce de *Cannabis* pode estar relacionado com maior probabilidade de uso crônico, uso abusivo e dependência, além de efeitos sistêmicos, portanto não se trata de uma droga inofensiva, como tem sido divulgado. O uso da maconha é generalizado na população de adolescentes e jovens adultos: dados da pesquisa anual (Monitoring the Future) sobre uso de drogas por estudantes nos Estados Unidos (EUA) revelam que as taxas de uso no último ano variaram de 9% (ensino fundamental) a 35% (ensino médio). Nos EUA, a *Cannabis* é uma agenda prioritária do setor de saúde, e tem alto potencial de abuso.

O uso medicinal da substância vem se intensificando e remonta a muitos séculos. Paralelamente ao aumento generalizado do uso recreativo da droga em todo o mundo, especialmente entre os jovens adultos, houve movimentos para a descriminalização do uso de *Cannabis* em várias partes do mundo e, em alguns países, a prescrição de *Cannabis* é agora permitida para outras condições clínicas do que era para a dor tradicional do câncer e a neuropatia.

Recentemente, vários países aprovaram seu uso clínico para diversas condições clínicas, enquanto outros legislaram sobre a descriminalização do porte da droga. Nos EUA, em 2016, um total de 25 estados, o Distrito de Columbia e Guam já permitiam programas abrangentes de maconha medicinal e *Cannabis*.

Embora o uso recreacional generalizado da maconha se deva principalmente aos seus conhecidos efeitos neurológicos e

cognitivos, os efeitos dessa droga sobre outros sistemas e órgãos, como os cardiovasculares e respiratórios permanecem pouco claros e as percepções de risco associadas ao uso de *Cannabis* parecem ser amplamente subestimadas, sendo erroneamente difundida a ideia de que ela seja inofensiva por se tratar de uma erva natural.

De fato, uma pesquisa recente em uma amostra de população adolescente nos EUA mostrou que cerca de três em cada quatro adolescentes achavam que o uso de *Cannabis* não estava associado a nenhum dano significativo. Enquanto a percepção de risco entre os jovens está diminuindo ou permanecendo estável em vários estados dos EUA, o consumo de maconha segue aumentando no país, destacando a necessidade de mudanças na política de saúde pública em relação à conscientização sobre o risco de reduzir o uso de *Cannabis* entre os jovens.

Diversas revisões sistemáticas, metanálises, ensaios controlados randomizados e estudos de caso-controle mostraram que o uso não medicinal da substância pode afetar significativamente a saúde física e mental e levar à dependência de substâncias e alterar o desenvolvimento psicossocial e a saúde mental de adolescentes, com graves prejuízos na vida adulta.

No estágio inicial de intoxicação aguda, usuários recreacionais de maconha apresentam quadros de euforia, com alterações de percepção, como distorção temporal e espacial, e intensificação de experiências sensoriais comuns e comprometimento motor. Nem todos os efeitos da intoxicação por *Cannabis* são prazerosos para os usuários, pois alguns experimentam reações psicológicas desagradáveis, como pânico, medo ou depressão. A

intoxicação aguda também afeta o coração e o sistema vascular, resultando em taquicardia induzida e hipotensão postural, podendo levar a quadro de arterite periférica, similar à tromboangeíte obliterante causada pelo tabaco, e que leva a amputação de dedos e membros.

Confusão mental e depressão respiratória foram observadas com altas doses de maconha em modelos animais. Estudos mostram que doses inaladas de 2-3 mg de THC e doses ingeridas de 5-20 mg de THC podem causar comprometimento da atenção, memória, funcionamento executivo e memória de curto prazo. Doses acima de 7,5 mg inaladas em adultos e doses orais de 5-300 mg em pediatria podem produzir sintomas mais graves, como hipotensão, pânico, ansiedade, contração mioclônica/hipercinesia, *delirium*, depressão respiratória e ataxia.

A intoxicação por *Cannabis* pode levar muitos indivíduos à psicose aguda e produzir exacerbações de curto prazo de doenças psicóticas preexistentes, como a esquizofrenia. Sintomas psiquiátricos observados em alguns estudos incluem despersonalização, medo de morrer, pânico irracional e ideias paranoicas.

Os efeitos adversos comuns ao uso de *Cannabis*, além da dependência e da intoxicação aguda, incluem déficit na aprendizagem, risco de acidentes automobilísticos e com vítimas fatais, disfunção respiratória, eventos cardiovasculares, complicações na gravidez, e uma gama de efeitos à saúde que serão tratados nesta publicação, como patologias e agravos, por órgão e especialidade médica.

Assim, é razoável concluir que a crescente popularidade do consumo de maconha para fins medicinais e recreativos está associada a um aumento paralelo na incidência de complicações relacionadas a seu uso e, especialmente por envolver crianças e adolescentes, não podem ser banalizadas, nem negligenciadas pelo Estado e pela sociedade.

Consumir maconha na juventude, longe de se reduzir a um modismo cultural, pode se tornar um transtorno de comportamento por uso de droga, com todo o ciclo comum às demais substâncias psicoativas, com experimentação, iniciação, tolerância, uso regular, uso abusivo e dependência.

Portanto, é preciso que haja disseminação de informações, baseadas em evidências científicas, sobre os impactos dos efeitos da maconha em curto, médio e longo prazo no corpo humano. Do mesmo modo, é fundamental avaliar, com base nas experiências internacionais, os rumos que o Estado e a sociedade brasileira tomarão no tocante à adoção de medidas e políticas públicas de controle da droga, especialmente com um olhar voltado para a prevenção e proteção da saúde física, mental e intelectual do jovem e do adolescente.

O futuro da nação diante da expansão da venda e consumo de drogas e dos riscos inerentes, que vão além do campo da saúde, com a violência social e a perda de preciosas vidas em idade bem jovem, exige de cada um de nós, entes públicos e pessoas, o trato desta questão sem a cultural passionalidade, e sim com muita discussão, reflexão e responsabilidade pelo desafio que representa.

Acreditamos que é nossa missão informar e conscientizar sobre os riscos e efeitos à saúde do uso da maconha, não somente a comunidade médica e científica, mas também educadores, legisladores, gestores e o público em geral.

O Conselho Federal de Medicina tem a expectativa de que este livro possa ser uma fonte de informação, consulta e referência tanto para a formação, atualização e práticas dos médicos e profissionais de saúde quanto para o conhecimento, reflexão e conscientização dos riscos do consumo de maconha para a sociedade brasileira em geral.

Carlos Vital Tavares Corrêa Lima
Presidente do Conselho Federal de Medicina (CFM)

2. PREFÁCIO

A maconha é uma droga psicoativa produzida a partir da *Cannabis sativa*, uma das plantas de cultivo mais antigas do mundo. Ela é conhecida há milênios e seu uso passou por várias etapas ao longo dos séculos. Os primeiros registros escritos do uso humano da *Cannabis* datam do século VI a.C. Contudo, as evidências sugerem que seu uso se difundiu na Europa e Ásia Oriental no início do período Holoceno (século VIII a.C.). Como medicamento, ela era usada há quase 5 mil anos, na China, e no segundo milênio da era cristã ela aportou no mundo ocidental.

Muitos clínicos do século XIX atribuíram propriedades medicinais à *Cannabis* após a droga chegar à Europa durante um período de expansão colonial na África e na Ásia.

William B. O'Shaughnessy, um médico irlandês que trabalhava no Medical College e no Hospital de Calcutá, introduziu pela primeira vez a *Cannabis* (cânhamo indiano) na medicina ocidental como tratamento para o tétano e outras doenças convulsivas. Aproximadamente na mesma época, o médico francês Jean-Jacques Moreau de Tours experimentou o uso de formulações de maconha para o tratamento de transtornos mentais.

Em 1851, a maconha foi incluída na 3ª edição da Farmacopeia Americana. Revisões subsequentes descreveram, em detalhes, como preparar extratos e tinturas de flores de *Cannabis* secas para serem usadas como analgésico, hipnótico e anticonvulsivo.

Preocupações crescentes sobre o uso abusivo da erva resultaram em sua proibição em vários estados no início dos anos 1900 e na proibição federal da droga em 1937, nos Estados Unidos, com a aprovação da Lei de Impostos sobre a Marijuana. Em resposta a essas preocupações, em 1942, a Associação Médica Americana retirou a *Cannabis* da 12ª edição da Farmacopeia Americana.

A primeira referência histórica de uso de maconha no Brasil data do século XVI, quando se acredita que tenha sido utilizada pelos escravos.

A erva *Cannabis sativa*, considerada droga de uso geralmente “recreacional” por ser consumida, muitas vezes, em grupo. A maconha é uma droga psicoativa, pois altera o comportamento. Embora muitas pessoas usem a palavra “maconha” ao falar sobre *Cannabis* em geral, a droga em si é composta de flores e folhas secas da planta. Outros nomes comuns para a maconha são “erva”, “pote”, “droga” ou “verde”, “marijuana”, “fumo”, “baseado” ou “bagulho”. Às vezes, o termo “maconha” é usado para descrever produtos, tais como alimentos ou bebidas, que contêm as partes ativas da droga.

Para a compreensão do impacto clínico potencial do uso de *Cannabis* inalado na saúde, é importante avaliar a complexidade e os mecanismos de ação da planta. A *Cannabis* contém 483 compostos únicos, incluindo 66 canabinoides. Estes foram caracterizados em dez subclasses, incluindo os delta-9-tetraidrocanabinóis, conhecidos pela sigla THC – princípio responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e sete subclasses denominadas canabidióis (CBDs).

Os THC's são as substâncias psicoativas primárias, com propriedades farmacológicas, provocando desde euforia a analgesia. Em contraste, os CBD's possuem propriedades ansiolíticas que combatem os efeitos do THC. Foram identificados dois receptores de canabinoides em humanos, denominados CB1 e CB2, que são ativados por ambos os endocanabinoides endógenos, além de muitos canabinoides exógenos. Os receptores CB1 são predominantemente localizados em neurônios dentro do sistema nervoso central (SNC), onde medeiam os efeitos psicogênicos da *Cannabis* e são encontrados na inervação autônoma do músculo liso das vias aéreas, enquanto os receptores CB2 estão localizados principalmente nas células do sistema imunológico.

E como acontece com o consumo de todas as drogas psicoativas, quem são as maiores vítimas? As crianças e os adolescentes, do mesmo modo que o são para o tabaco, álcool, maconha, crack, cocaína etc.

Neste prefácio optamos por focar os riscos do consumo da maconha iniciado na adolescência, fase de vulnerabilidade à experimentação e iniciação ao uso de drogas! Embora o abuso de drogas e a dependência possam acontecer a qualquer momento durante a linha do tempo da vida de uma pessoa, o uso de drogas tipicamente se inicia na adolescência, um período em que os primeiros sinais de doença mental geralmente aparecem. Portanto, não causa surpresa que as comorbidades já possam ser observadas entre os jovens. É na adolescência que se processa a última fase de maturação e especialização dos circuitos neuronais, período em que ocorrem significativas mudanças no cérebro, o que pode favorecer a vulnerabi-

lidade quanto ao uso de drogas e posterior desenvolvimento do uso abusivo, dependência e outros transtornos mentais.

O cérebro continua a evoluir para vida adulta até os 25 anos, e é um dos órgãos que sofre dramáticas mudanças durante a adolescência, por isso deveria estar protegido de qualquer contato com drogas, pois elas têm o poder de interferir em sua neuroplasticidade.

Uma das áreas do cérebro ainda em processo de amadurecimento durante a adolescência é o córtex pré-frontal, região do cérebro que nos permite avaliar situações, tomar decisões sólidas e manter nossas emoções, desejos e impulsos sob controle. O fato de que esta região crítica do cérebro de um adolescente ainda se encontra em franco trabalho de especialização coloca-os em maior risco de tomar decisões ruins (como experimentar ou abusar de drogas psicoativas, dirigir em alta velocidade, praticar sexo inseguro etc.). Então, a introdução de drogas psicoativas nesses circuitos imaturos, enquanto o cérebro ainda se encontra em desenvolvimento, pode ter consequências profundas e duradouras para a vida do indivíduo.

As drogas de abuso, como a maconha, afetam esses importantes circuitos cerebrais envolvidos no processo de aprendizagem e memória, recompensa, tomada de decisão e no controle dos impulsos e comportamentos, todos envolvidos no processo de amadurecimento, etapa que finaliza a adolescência e descerra a cortina para o início da idade adulta.

Desse modo, a compreensão do impacto na saúde, em longo prazo, causado pela exposição precoce, tem sido uma área crítica na pesquisa das comorbidades envolvendo o adolescente, especialmente no que se refere à coocorrência de transtornos de uso de drogas e transtornos psiquiátricos.

O impacto da exposição precoce à maconha no presente aumenta os riscos à saúde no futuro! Há fortes evidências que têm demonstrado que a iniciação precoce do uso de drogas é um fator de risco para o uso abusivo de substâncias psicoativas, e achados recentes sugerem que também pode ser um fator de risco para a ocorrência posterior de outras doenças mentais. No entanto, esta ligação não é necessariamente simples, e pode depender de fatores como a vulnerabilidade genética, experiências psicossociais e/ou influências ambientais.

Há uma constatação de que o uso regular de maconha durante a adolescência pode aumentar o risco de psicose na idade adulta, mas isso ocorre apenas em indivíduos que carregam um gene variante, em particular. Também é verdade que, se o indivíduo porta um transtorno mental na infância ou adolescência, pode aumentar o risco de problemas posteriores de abuso de drogas, como ocorre com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) não tratado. Isso representa um desafio ao tratar crianças com TDAH, uma vez que o tratamento eficaz geralmente envolve prescrição de medicamentos estimulantes com abuso potencial. Contudo, a maioria dos estudos sugere que os medicamentos para o TDAH não aumentam o risco de abuso de drogas entre crianças com esse transtorno.

O uso regular de *Cannabis* durante a adolescência e nos anos adultos emergentes pode perturbar a função cerebral e resultar em mau funcionamento cognitivo. Mesmo reduções sutis na atenção sustentada, no aprendizado, na velocidade psicomotora e no funcionamento executivo podem resultar em consequências psicossociais significativas durante o período de desenvolvimento neurológico. Essa fase do desenvolvimento é tipicamente rica em novas aprendizagens e em educação e treinamento continuados. É necessário enfatizar que o consumo regular de *Cannabis*, definido aqui como uma vez por semana, não é inofensivo, tampouco seguro, e pode resultar em uso abusivo, dependência e danos neurocognitivos, especialmente em jovens. É fundamental realizar programas de prevenção que possam evitar ou retardar o início do consumo regular de *Cannabis*.

Nas últimas décadas nos EUA, e mais recentemente em outros países, como Uruguai, Canadá e Portugal, sucessivas legislações que permitem o acesso ampliado à maconha recreativa e medicinal vêm sendo adotadas. Essas medidas, a despeito da simpatia que geram para alguns segmentos sociais, têm sido associadas ao aumento do uso da droga pelo público, apesar dos debates contínuos sobre sua segurança dentro das comunidades médicas e científicas. Ao invés de repelirem o tráfico, acabam por manter e estimular o comércio paralelo da própria maconha e de outras drogas ilícitas, como têm sido documentadas na experiência do Colorado, nos EUA.

Tem sido motivo de preocupação, na comunidade médica e científica nacional e internacional, o fato de que a legalização do uso da maconha para fins medicinais esteja sendo associada

tanto à diminuição da percepção de risco quanto ao aumento do uso entre jovens do Colorado, em comparação com 34 estados norte-americanos que não dispõem de legislação que permita o uso medicinal da droga.

Como fumar continua sendo a rota mais prevalente de consumo de *Cannabis*, o seu uso cada vez mais difundido, o progressivo aumento da potência do THC e sua aceitação social aumentam as preocupações quanto a seus impactos na saúde, ao estabelecer um sentimento de normalização no uso da droga, que poderá ter consequências drásticas para as futuras gerações, como já está evidenciado com o tabaco, para efeito de comparação de um referencial histórico de droga também fumada.

A maconha de hoje é como se fosse o tabaco nos primórdios dos anos cinquenta do século XX, quando todo e qualquer alerta ou pesquisa feitos pelos médicos geravam desconfiança, eram colocados em dúvida e desacreditados junto à opinião pública pelas empresas de tabaco. As empresas sempre negavam as evidências que surgiam cada vez mais fortes no horizonte científico, como as do câncer de pulmão, documentadas nos célebres trabalhos dos médicos britânicos Richard Doll e Richard Peto, na relação com o tabagismo ativo, e do Dr. Takeshi Hirayama, na relação com o tabagismo passivo.

A *Cannabis* é mais comumente usada para fumar, embora também tenham surgido alternativas à inalação, inclusive na forma de bebidas ou chás, *brownies* e *cookies* com maconha, um absurdo por introduzir precocemente crianças no consumo de produtos à base de maconha. Além disso, a composição da *Cannabis* comer-

cialmente disponível mudou drasticamente nos últimos anos, com o aumento da potência do principal componente psicoativo, o THC.

A preferência pelo uso da maconha fumada em comparação com o uso oral ou tópico pode resultar em biodisponibilidade superior e início relativamente rápido dos efeitos. Além disso, os dispositivos eletrônicos com vaporizadores para fumar tabaco, ganharam popularidade e também estão sendo utilizados para a inalação de maconha, que disponibilizam o THC e canabinoides na forma de aerossol, aquecendo-os abaixo da temperatura de queima.

O uso vaporizado de *Cannabis* tem recebido crescente interesse tanto na literatura médica quanto por parte dos defensores da maconha medicinal na esperança de alcançar os benefícios terapêuticos da erva sem os efeitos potencialmente adversos dos subprodutos da combustão; aliás, é a mesma justificativa que a indústria do tabaco apresenta para vender os e-cigarros.

O uso de dispositivos portáteis de vaporização por bateria também tem aumentado, especialmente entre escolares nos EUA, para o consumo de tabaco, o que se tornou uma epidemia. Além disso, os efeitos do potencial aumento da liberação de THC de vaporizadores ou outros dispositivos sobre a função imune pulmonar, particularmente a função dos macrófagos alveolares, permanecem desconhecidos.

Os médicos que assistem pacientes que relatam o uso de produtos de *Cannabis* através desses dispositivos precisam alertá-los de que nem os efeitos cancerígenos nem outros efeitos da maconha vaporizada nas vias respiratórias, ou do tabaco, foram

rigorosamente testados, com estudos independentes, sem patrocínio da indústria. Aliás, a indústria do tabaco tem se revelado uma das maiores interessadas na legalização da maconha, um novo filão que se apresenta para seus lucrativos negócios.

Portanto, o desenvolvimento de informações científicas sólidas sobre o impacto da maconha na saúde em geral é imperativo, especialmente porque os dados publicados antes da disseminação da legalização em vários estados americanos eram conflitantes e inconclusivos.

Neste livro, apresentamos os resultados de estudos científicos – longitudinais, casos-controle, série de casos etc. – e revisões sistemáticas com metanálise, importantes evidências que são fruto de investigações epidemiológicas que vêm examinando o consumo de *Cannabis* e o potencial desenvolvimento associado de doenças e agravos à saúde. Além disso, revisamos importantes contribuições científicas relacionadas também ao uso medicinal da *Cannabis*, THC e canabidióis, a partir também de evidências científicas classificadas em substanciais, moderadas, limitadas e insuficientes, em relação à indicação em diversas condições clínicas.

A seguir, abordaremos, de forma didática, os temas por grandes tópicos inseridos, na medida do possível, por especialidade médica, todos bem documentados e referenciados com extensa e variada bibliografia no final do livro.

A Comissão de Drogas Lícitas e Ilícitas não teve a pretensão de esgotar esse vasto e ainda tão pouco conhecido assunto, tampouco de detalhar a fisiopatologia de cada um dos agravos à

saúde e doenças discutidos, pois isso seria mais apropriado em um livro-texto acadêmico. Esperamos que os leitores, médicos, profissionais de saúde e de educação, gestores ou o público em geral, possam explorar cada vez mais esse tema em suas práticas e no exercício da cidadania.

Comissão para Controle de Drogas Lícitas e Ilícitas
Conselho Federal de Medicina (CFM)

3. INTRODUÇÃO

Conhecida há milênios, a maconha é uma droga psicoativa, produzida a partir da planta *Cannabis sativa*, cujo uso passou por várias etapas ao longo dos séculos. Como medicamento, há registros de uso há 6 mil anos na China ¹. A partir do segundo milênio d.C., chegou ao mundo ocidental, tendo sua primeira referência de uso no Brasil no século XVI, quando se acredita que tenha sido utilizada pelos escravos ². Embora muitas pessoas usem o termo maconha ao falar sobre a *Cannabis* em geral, ela se constitui, na realidade, apenas das flores e folhas secas da planta. No Brasil, ela é conhecida como maconha, marijuana, fumo ou bagulho. Outros nomes comuns são erva, pote, droga ou verde.

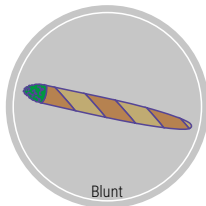
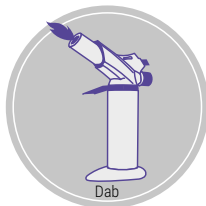
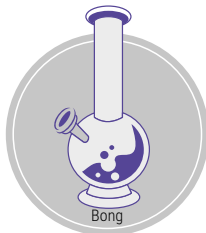
Essa planta contém cerca de 500 constituintes, incluindo mais de 100 compostos quimicamente relacionados ao tetraidrocanabinol (THC), denominados canabinoides. O THC é a principal substância responsável por seus efeitos psicoativos ^{3,4}.

O consumo pode ocorrer de várias formas: fumo; inalação; degustação; ingestão em mistura com alimentos (*edibles*) – *brownies*, *cookies* – e bebidas; absorção na boca ou aplicação na pele (Figuras 1 a 4). A maioria de seus usuários consome no formato similar a um cigarro convencional ou em um cachimbo d'água ⁵.

Outro método que está se tornando popular é fumar ou absorver resinas com altas doses de THC e outros ingredientes ativos retirados da planta, uma prática denominada "dabbing" ⁵. Nos últimos anos, para evitar a inalação da fumaça, vem aumentando o número de adeptos da forma vaporizada (*vaping*), variante do cigarro eletrônico/canetas para vaporização no uso da maconha ⁶.

Figuras 1 e 2 – Formas de consumo da maconha: fumada, vaporizada, comestível.

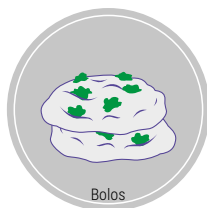
Fumada



Vaporizada



Comestível



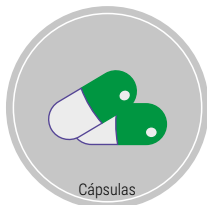
Fonte: Chris Scully, 2014.

Figuras 3 e 4 – Formas de consumo da maconha: bebidas, cápsulas, spray, tinturas.

Bebíveis



Outros



4. EPIDEMIOLOGIA

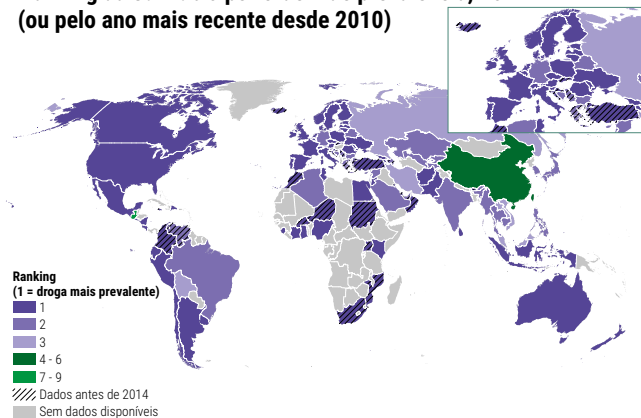
A maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo, seja como resina, seja como erva, e o consumo tende a crescer nos países em desenvolvimento. Segundo o relatório global de drogas da Organização das Nações Unidas (ONU), estima-se em 182,5 milhões de usuários de maconha no mundo, na faixa de idade entre 15 e 64 anos (WDR, 2016) ⁷. África, América do Norte e Oceania são os continentes com maiores taxas de prevalência (Gráficos 1 e 2). Os estudos apontam índices de consumo que variam de 2%, na Ásia; 5%, na Europa; a 10%, nos Estados Unidos ⁷.

Os dados do Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (Lenad), divulgado em 2012, mostram que o índice de consumo no Brasil é de 3% ⁸.

A ONU avalia que os dados oficiais da América Latina podem estar subestimados, uma vez que o volume de maconha apreendido no Brasil está entre os maiores do mundo e o país não é grande fornecedor de nenhuma região ⁷. Embora o índice relatado pareça pequeno, os números absolutos são significativos, com mais de 1,5 milhão de pessoas consumindo maconha diariamente no Brasil. Além disso, o percentual de dependentes de maconha entre os usuários é o mesmo encontrado em países com maior prevalência de uso ⁸.

Gráfico 1 – Ranking do consumo de maconha por países e continentes.

Ranking da *Cannabis* por ordem de prevalência, 2014 (ou pelo ano mais recente desde 2010)



Nota: as fronteiras, nomes mostrados e designações usadas neste mapa não implicam endosso ou concordância das Nações Unidas.

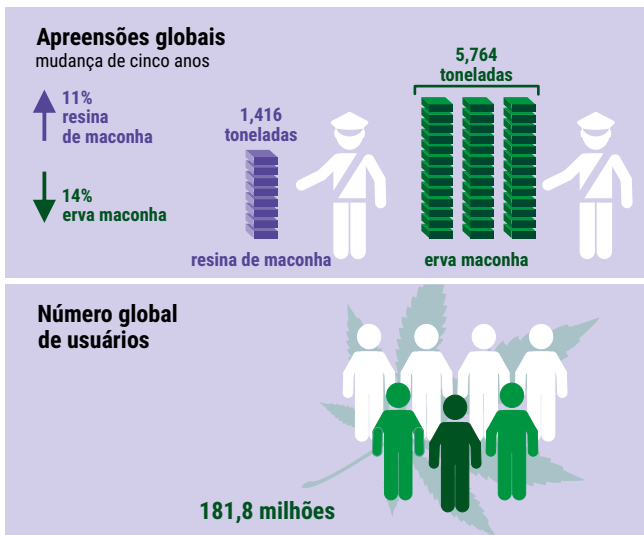
A linha em destaque representa a separação entre Jammu e Kashmir acordada pela Índia e o Paquistão.

A situação final dessa fronteira ainda não foi decidida pelos dois países.

Ainda há uma disputa entre os governos da Argentina, Reino Unido e Irlanda do Norte sobre a soberania das Ilhas Falkland (Malvinas).

Fonte: World Drug Report ⁷.

Gráfico 2 – Consumo de maconha nas formas herbácea e em resina.



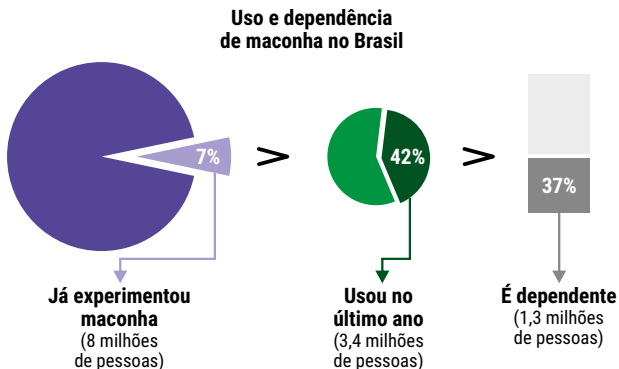
Fonte: World Drug Report ⁷.

Segundo o Lenad ⁸, em 2012, a substância ilícita com maior prevalência de uso na população brasileira foi a maconha. Do total da população adulta, 7% declarou ter experimentado a maconha alguma vez na vida, o que corresponde a 8 milhões de pessoas. No grupo dos adolescentes, estimado em 14 milhões, cerca de 4,3% (597 mil) já haviam experimentado a droga ⁸.

Considerando o consumo de maconha nos últimos 12 meses, 2,5% dos brasileiros adultos declararam tê-la usado, assim como 3,4% dos adolescentes, ou seja, mais de 3 milhões de adultos e 478 mil adolescentes em todo o país (Gráfico 3). Cabe salientar que mais da metade dos usuários (independentemente da faixa etária) consumia a droga diariamente (1,5 milhão de pessoas)⁸.

A dependência de maconha existe, sendo comum entre os usuários. Segundo estimativas, a partir de dados provenientes de várias partes do mundo, um terço dos usuários de *Cannabis* apresenta dependência, informação confirmada no Lenad 2012. Na adolescência, os índices de dependência alcançam 10% entre os usuários (Gráfico 3)⁸.

Gráfico 3 – Percentual: experimentação, uso e dependência de maconha no Brasil.



Fonte: Lenad⁸.

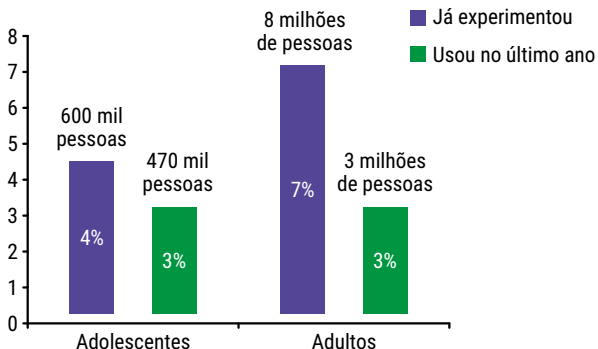
Ressalte-se que a idade de experimentação é um indicador importante, pois está associada com o desenvolvimento de dependência, bem como com o abuso de outras substâncias. Mais de 60% dos usuários de maconha experimentaram-na pela primeira vez antes dos 18 anos (Gráficos 4 e 5) ⁸.

Gráfico 4 – Experimentação de maconha segundo idade, em anos, no Brasil.



Fonte: Lenad ⁸.

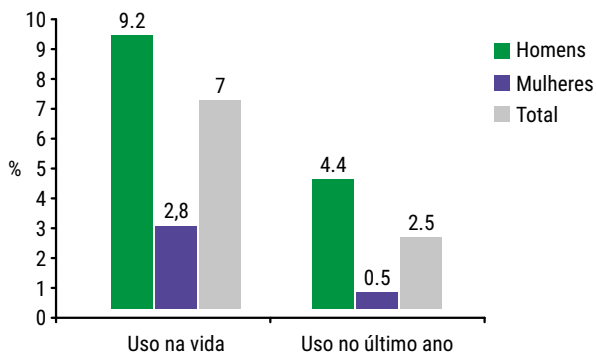
Gráfico 5 – Prevalência de experimentação e uso de maconha, no último ano, no Brasil.



Fonte: Lenad⁸.

Um em cada dez homens adultos já experimentou maconha na vida. Dentre os usuários regulares, os homens consomem três vezes mais que as mulheres (Gráfico 6)⁸.

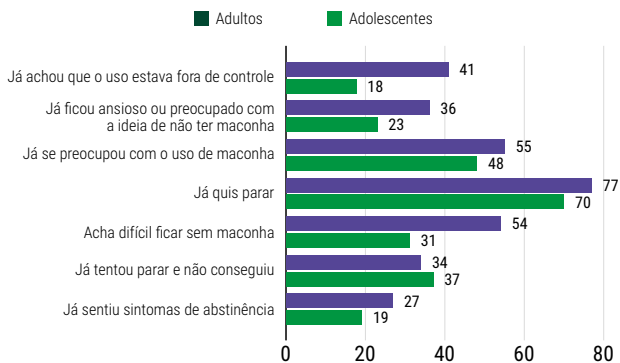
Gráfico 6 – Prevalência de usuários de maconha segundo o gênero no Brasil.



Fonte: Lenad⁸.

O estudo Lenad (2012) detectou ainda que, dentre os usuários adultos, um terço havia tentado interromper o consumo de maconha, contudo sem obter êxito; enquanto cerca de um quarto já apresentava sintomas de abstinência ao tentar interromper o consumo da droga (Gráfico 7)⁸.

Gráfico 7 – Características da dependência dos usuários de maconha no Brasil.



Fonte: Lenad⁸.

5. METODOLOGIA

Na construção do conhecimento científico sobre o uso de *Cannabis* e seus efeitos na saúde humana, escolhemos como estratégia, para a busca das informações, o método denominado “revisão integrativa da literatura”. O propósito desta metodologia é realizar buscas por palavras-chave, reunir artigos, revisões sistemáticas e relatórios técnicos, de modo a resumir os resultados e evidências acerca de um tema específico, de modo ordenado e sistemático, com vistas a contribuir para o aprofundamento do conhecimento do conteúdo investigado ^{9,10}.

Para esta revisão integrativa foram formuladas as seguintes questões de pesquisa:

- Quais são os indicadores epidemiológicos do uso da maconha no Brasil e no mundo?
- Quais são as evidências do impacto à saúde decorrentes do consumo da droga?
- Quais são as evidências de causalidade entre o uso de maconha e os efeitos à saúde?
- Quais são as evidências de doenças relacionadas ao consumo por especialidade médica?
- Quais são as evidências de seu uso medicinal?
- Quais são as evidências do tratamento da dependência da maconha?

A pesquisa bibliográfica utilizou as bases de dados PubMed (Medline) e SciELO para a busca de artigos científicos, e a ferramenta de busca Google para a pesquisa de relatórios, legislações e outros documentos pertinentes, em sites de organismos nacionais e internacionais de saúde pública. Foram incluídos, ainda, documentos oficiais (leis, decretos e publicações) relacionados ao tema.

Na base de dados de artigos científicos foram utilizados termos livres relacionados ao álcool, em função dos diferentes processos de indexação, o que proporcionou uma maior recuperação de artigos científicos, de relatórios técnicos e outros tipos de publicação dentro dos critérios utilizados. As palavras-chave foram: *marihuana consumption, cannabis use frequency, chronic diseases, disorders, mortality, morbidity, risk factors, relative risk, cannabis dependence, second-hand cannabis smoking, cancers, neuropsychiatric disorders, cardiovascular diseases, respiratory diseases, digestive diseases, diabetes, ischemic stroke, ischemic heart disease, burden of disease, cannabis, cannabidiol, THC, epilepsy, seizures, other diseases.*

Todos os artigos e relatórios selecionados foram incluídos, sem recorte temporal. Dos documentos oficiais, relatórios e artigos foram extraídas informações que buscavam responder às questões-alvo da pesquisa e aos objetivos do estudo e que mostrassem, por exemplo, a relação com o consumo de tabaco e os efeitos na saúde nos diferentes órgãos e sistemas.

Os resultados do levantamento foram agrupados nas seguintes categorias:

- Introdução;
- Epidemiologia;
- Metodologia;
- Toxicocinética e toxicodinâmica;
- Exposição ambiental à maconha;
- Dependência;
- Vulnerabilidade para consumir outras drogas;
- Apresentação ilustrada dos principais efeitos do uso de maconha na saúde humana, sistematizada pelas doenças/sintomas (Figura 5);
- Efeitos da maconha no organismo humano: evidências científicas de associação entre maconha e saúde, por especialidade médica;
- Efeitos terapêuticos da *Cannabis* e canabinoides;
- Doenças relacionadas ao consumo de tabaco;
- Tratamento para interrupção da maconha;
- Referências bibliográficas.

6. TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA

A combustão de matéria orgânica vegetal resulta em uma complexa mistura de produtos químicos cuja composição e concentrações percentuais dependem de muitas variáveis. O estudo de Moir e colaboradores ¹¹ descobriu que o fumo de maconha contém, qualitativamente, muitos dos produtos químicos gerados pela combustão do fumo do tabaco.

Essa semelhança qualitativa é mais importante ao avaliar os riscos para resultados adversos do que as diferenças em nível de determinada substância, que podem mudar de amostra para amostra ou de uma condição de fumo para outra. Dito isso, em uma base quantitativa, uma série de produtos químicos estava presente no fumo de maconha em nível substancialmente maior do que aqueles encontrados na fumaça do tabaco ¹¹.

Alguns compostos, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – formaldeído, acetaldeído e resorcinol – foram encontrados em níveis moderadamente mais elevados do que no tabaco. Por sua vez, a maioria dos compostos fenólicos encontra-se em níveis mais baixos ¹¹.

Óxido de nitrogênio, cianeto de hidrogênio e aminas aromáticas estavam presentes no fumo de maconha em níveis entre 3 e 5 vezes maiores do que na fumaça do tabaco, enquanto a amônia estava presente em níveis 20 vezes superiores ¹¹.

Entre as substâncias químicas presentes na fumaça da maconha encontram-se algumas também presentes nas fases gasosa e particulada da fumaça do tabaco ^{11,12}:

- Alcatrão;
- Compostos fenólicos (princípios ativos denominados canabinoides);
- Formaldeído e acetaldeído;
- Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA);
- Monóxido de carbono (CO);
- Resorcinol;
- Compostos orgânicos voláteis (VOC).

Muitas das substâncias encontradas na fumaça do tabaco e da maconha são potencialmente citotóxicas, mutagênicas e/ou carcinogênicas. Destacam-se os compostos como HPA, aminas aromáticas e nitrosaminas, responsáveis por parte significativa da atividade mutagênica e cancerígena bem documentada em relação à fumaça do tabaco ^{12,13}.

A química da *Cannabis* é bastante complexa e o isolamento e a extração de seus princípios ativos são difíceis ainda hoje. Seu agente ativo é único entre os materiais vegetais psicoativos, uma vez que não contém nitrogênio e, portanto, não é um alcaloide.

Em função desse fato, os químicos do século XIX, que tiveram tanto sucesso em isolar os agentes ativos de outras plantas, não conseguiram identificar seu componente ativo. Enquanto o álcool é o único agente comportamental ativo em bebidas alcoólicas, a nicotina no tabaco e a cafeína no café, na maconha podem haver vários agentes ativos.

A base de nosso conhecimento atual sobre suas propriedades farmacológicas fundamenta-se em estudos realizados ao final do século XIX. O primeiro composto isolado em forma pura foi o canabinol, por Wood em 1899 ¹⁴. A *Cannabis* tem compostos importantes, como o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol, que apresentam efeitos opostos. A identificação de seus compostos levou à descoberta de um importante sistema neurotransmissor chamado sistema endocanabinoide ¹⁵.

Segundo estudo de Radwan e colaboradores ¹⁶, há mais de 525 constituintes químicos identificados na maconha, entre eles a classe mais específica e conhecida inclui os canabinoides, terpeno-fenólicos e outros fenólicos, como os flavonoides, di-hidroestilbeno, fenantreno e di-hidrofenantreno.

Entre os princípios ativos, 100 são encontrados unicamente na planta de *Cannabis* – razão pela qual são chamados canabinoides. Um deles, o delta-9-tetraidrocanabinol (THC), foi isolado e sintetizado em 1964 e é claramente o princípio farmacologicamente mais ativo ^{4,15,16}.

7. EXPOSIÇÃO AMBIENTAL À MACONHA

Os conhecidos riscos para a saúde da exposição passiva ao tabagismo – para o coração ou pulmões, por exemplo – levantam questões sobre riscos semelhantes para a saúde em caso de exposição ao fumo passivo de maconha, pois ele contém tetraidrocanabinol (THC), alcatrão e outras substâncias geradas pela queima da erva¹⁷.

A exposição à fumaça ambiental de maconha gera absorção de metabólitos canabinoides nos fluidos corporais, e as pessoas experimentam efeitos psicoativos como resultado. O alinhamento das políticas de controle do tabaco e da maconha pode resultar em políticas públicas mais eficazes para a prevenção do tabagismo passivo¹⁸. Mais pesquisas são necessárias para entender o impacto da exposição ao fumo de maconha de terceira mão e os efeitos na saúde da exposição em longo prazo ao fumo passivo de *Cannabis*.

7.1 RISCOS DA EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

Síntese das evidências: a exposição à fumaça ambiental de maconha pode representar risco para a saúde de pessoas não usuárias. Estudos experimentais evidenciaram comprometimento da função circulatória, e os efeitos foram independentes da concentração de THC e se mantiveram após a exposição, persistindo por mais tempo quando comparados aos efeitos do tabaco¹⁹.

Estudo conduzido por Wang e colaboradores¹⁹ demonstrou que a exposição passiva de ratos ao fumo de maconha afetou a

função dos vasos sanguíneos tanto quanto a fumaça do tabaco, contudo os efeitos duraram mais tempo. Um minuto de exposição passiva afetou a dilatação, mediada pelo fluxo, da artéria femoral durante pelo menos 90 minutos. O comprometimento causado por um minuto da exposição ao tabagismo passivo levou 30 minutos para recuperação.

Os efeitos do fumo de maconha foram independentes da concentração de THC. Isto é, quando o THC foi removido, o comprometimento ainda estava presente. Essa pesquisa ainda não foi realizada com seres humanos, mas toxinas e níveis de alcatrão, presentes no fumo de maconha, suscitam preocupações quanto à exposição a populações vulneráveis, como crianças e pessoas com asma¹⁹.

A Lei Federal nº 12.546/2011 proíbe o consumo de cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos e outros produtos fumígenos derivados ou não do tabaco, em locais de uso coletivo, públicos ou privados, como halls e corredores de condomínio, restaurantes e clubes, mesmo que o ambiente esteja só parcialmente fechado por uma parede, divisória, teto ou até mesmo um toldo²⁰. O fumo de maconha, que já tem o consumo proibido por lei, por ser considerado droga ilícita, na eventualidade de uma regulamentação quanto ao uso legal, também seria afetado pela legislação antifumo.

7.2 EFEITOS PSICOATIVOS

Síntese das evidências: há possível efeito psicoativo decorrente da exposição passiva ao fumo de maconha, bem como de positividade nos testes para detecção do THC em pessoas expostas

à fumaça ambiental de maconha ^{17,21,22}. Há uma relação direta entre o conteúdo de THC da maconha e os efeitos psicoativos sobre os indivíduos expostos ¹⁸. Essa relação é mediada por vários fatores ambientais, como a concentração de fumaça, ventilação, volume de ar, número de cigarros de maconha acesos e número de fumantes presentes ^{18,23}. Nenhuma evidência foi identificada avaliando a exposição ao fumo de maconha de terceira mão ou efeitos na saúde da exposição em longo prazo ¹⁸.

Os metabólitos do THC permanecem no organismo por até 4 horas, período em que as pessoas relatam a experiência de efeitos psicoativos após a exposição ao fumo passivo ¹⁸. A nível molecular, a fumaça da maconha tem componentes químicos semelhantes aos da fumaça do tabaco, embora estejam presentes em quantidades diferentes. Embora isso forneça suporte para a plausibilidade biológica da relação entre a exposição ao fumo da maconha de segunda mão e os resultados negativos da saúde, há uma lacuna na literatura nessa área ¹⁸.

Se a exposição à fumaça passiva de maconha apresentar riscos à saúde semelhantes ao seu uso direto, ela pode estar associada a doenças respiratórias, cardíacas e mentais. Pesquisas de qualidade sobre os efeitos à saúde, em curto e longo prazo, da exposição passiva à fumaça de maconha são necessárias para confirmar esses possíveis riscos. Dado o atual estado do conhecimento, abordagens políticas coerentes para a exposição à fumaça de qualquer tipo podem resultar em medidas mais eficazes para a redução de danos ¹⁸.

Estudo realizado por Cone e colaboradores ²¹ mostrou que pessoas não fumantes de maconha, ao ficarem em um espaço confinado com usuários de maconha com elevada concentração de THC, relataram efeitos subjetivos suaves da droga e comprometimento leve no desempenho de tarefas motoras. Por sua vez, trabalho conduzido por Röhrich e colaboradores (2010), que analisou níveis de ventilação e a potência da maconha, descobriu que não fumantes expostos a grande concentração de THC durante uma hora em sala não ventilada apresentaram testes de urina positivos nas horas que se seguiram diretamente à exposição ¹⁷.

7.3 MORTALIDADE E OVERDOSE DE MACONHA

Síntese das evidências: há associação entre ingestão não intencional de *Cannabis* por crianças e o aumento do risco de efeitos por overdose, que incluem depressão respiratória aguda, letargia e ataxia ²⁵.

Há vários estudos que relatam que a exposição não intencional da *Cannabis* para crianças está associada a sintomas potencialmente graves, incluindo insuficiência respiratória, taquicardia e outros sintomas cardiovasculares, além de coma temporário que requerem atendimento de emergência ²⁶. Sintomas semelhantes não foram relatados em adultos expostos ²⁷. Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar uma associação entre o uso referido e a mortalidade por todas as causas, ou para apoiar ou refutar uma associação entre o uso de *Cannabis* e a morte por overdose, ou por doença cardiovascular em adultos jovens ^{28,29}.

8. DEPENDÊNCIA QUÍMICA

Síntese das evidências: o uso da maconha pode levar ao desenvolvimento de drogadição, denominado “transtorno de uso da maconha”, que assume a forma de dependência química em casos graves³⁰. Segundo o National Institute on Drug Abuse (Nida) (2017), dados recentes sugerem que 30% daqueles que usam maconha podem ter algum grau de dependência^{30,31}. O consumo antes dos 18 anos de idade aumenta de quatro a sete vezes o risco de se desenvolver uso problemático quando comparado ao risco em adultos³².

Os transtornos do uso de maconha costumam estar associados à dependência, quando um indivíduo sente sintomas de abstinência quando não está usando a substância psicoativa.

Os usuários de maconha frequentemente relatam irritabilidade, humor e dificuldades de sono, diminuição do apetite, ansiedade, inquietação e/ou várias formas de desconforto físico que atingem o pico na primeira semana após a interrupção e duram até 2 semanas^{27,33}. A dependência de maconha ocorre quando o cérebro se adapta a grandes quantidades do THC, reduzindo a produção e a sensibilidade aos seus próprios neurotransmissores endocanabinoides³⁴⁻³⁶.

Há uma crença bastante difundida na população, especialmente entre os jovens, de que a maconha não é “viciante” ou de que seus usuários não se tornam “dependentes” da droga. Contudo, pesquisas vêm demonstrando que essa percepção é falsa³⁷. Estima-se que um em cada dez usuários de maconha vai se tornar

dependente ^{38,39}. Entre aqueles que começam a consumir antes dos 18 anos de idade, esse índice aumenta para um em cada seis ⁴⁰.

A drogadição à maconha pode ser identificada por sinais que interferem, em muitos aspectos, com a vida da pessoa, tais como ³⁶:

- Perda de compromissos importantes com amigos e familiares por causa do uso da droga;
- Realização de esforços infrutíferos para interromper o uso da droga;
- Uso da droga, mesmo sabendo que causa problemas no cumprimento de tarefas diárias em casa, escola ou trabalho.

Pessoas adictas à maconha podem estar em maior risco de sentir efeitos negativos de seu uso, tais como problemas de atenção, memória e aprendizado ⁴¹⁻⁴³. Também é importante saber que a concentração de THC na maconha (o que confere a potência da maconha) tem aumentado nas últimas décadas, incluindo o uso de *Cannabis* concentrada em cigarros eletrônicos ^{4,44}.

Quanto maior o nível de THC, mais fortes serão os efeitos da droga no cérebro. Ressalte-se que formas recentemente popularizadas de uso da maconha (por exemplo, extrato umedecido de maconha; pasta comestível) podem entregar padrões muito elevados da substância para o usuário ⁴².

Pesquisadores ainda desconhecem a extensão dos efeitos danosos da maconha quando corpo e cérebro em desenvolvimento são expostos a altas concentrações de THC ou como os recentes aumentos de potência da droga afetam o risco de um usuário se tornar dependente ^{4,36,43}.

A potência da maconha, conforme detectada em amostras confiscadas, tem aumentado constantemente nas últimas décadas ⁴. No início dos anos 1990, o conteúdo médio de THC em amostras de maconha confiscada era de aproximadamente 3,8%. Em 2014, foi de 12,2%. O extrato médio de maconha contém mais de 50% de THC, com algumas amostras excedendo 80% ⁴.

Ainda não se sabe como as pessoas vêm se ajustando ao aumento da potência da maconha, usando menos ou fumando de modo diferente. Estudos recentes sugerem que usuários experientes podem ajustar a quantidade de fumaça e o quanto inalam com base na potência da maconha que estão usando, porém não são capazes de compensar totalmente quanto às variações de potência ^{45,46}.

Essas tendências levantam preocupações de que as consequências do uso de maconha possam ser piores do que no passado, particularmente entre aqueles que serão os novos usuários de maconha ou em jovens, cujos cérebros ainda estão se desenvolvendo, e só especializarão os circuitos cerebrais em torno dos 21 aos 25 anos ^{36,43}.

9. VULNERABILIDADE A OUTRAS DROGAS

Síntese das evidências: o uso da maconha provavelmente precede o de outras substâncias lícitas e ilícitas e o desenvolvimento de adição a outras substâncias ⁴⁷. Pesquisas mostram que a exposição precoce de roedores adolescentes aos canabinoides diminui a reatividade dos centros de recompensa cerebral de dopamina na idade adulta ⁴⁸. Os achados também são consistentes com experimentos com animais que demonstram a capacidade do THC de “estimular” o cérebro para respostas reforçadas a outras drogas ⁴⁹.

Estudo usando dados longitudinais do Inquérito Epidemiológico Nacional de Uso de Álcool e Distúrbios Relacionados, nos Estados Unidos, descobriu que os adultos que relataram uso de maconha eram mais suscetíveis ao desenvolvimento de transtorno de uso do álcool do que aqueles que não usavam a droga ⁵⁰.

Essa pesquisa revelou ainda que pessoas que usaram maconha e já tinham um distúrbio pelo consumo de bebida alcoólica apresentavam maior risco de piorar seu transtorno relacionado ao álcool. Acrescente-se que o uso de maconha também está ligado a outros distúrbios do uso de substâncias, incluindo a dependência de nicotina ⁵⁰.

9.1 FATORES NA INICIAÇÃO AO USO DE DROGAS

Síntese das evidências: é importante considerar que além dos mecanismos biológicos, outros fatores, como o ambiente social, são críticos no risco de iniciação ao uso de drogas ⁵¹⁻⁵³.

Uma alternativa à hipótese da droga-droga é que as pessoas mais vulneráveis seriam mais propensas a começar a usar substâncias prontamente disponíveis, como maconha, tabaco ou álcool, e desse modo suas interações subseqüentes com outros usuários aumentariam as chances de experimentarem outras drogas ⁵³. Pesquisas adicionais são necessárias para explorar essa questão.

9.2 SENSIBILIZAÇÃO CRUZADA

Síntese das evidências: estudo experimental com camundongos nos quais foi administrado previamente THC mostrou resposta comportamental aumentada quando expostos à substância e também a outras, como a morfina – esse fenômeno é denominado sensibilização cruzada. Essas descobertas são consistentes e reforçam a hipótese de ser a maconha uma porta de entrada para o consumo de outras drogas ⁵⁴.

Contudo, deve-se considerar: a maioria dos usuários de maconha não passa a consumir outras substâncias, consideradas “mais viciantes”. Além disso, a sensibilização cruzada não é exclusiva da maconha. O álcool e a nicotina também estimulam o cérebro para uma resposta aumentada a outras drogas e, como a maconha, também são tipicamente usados antes de uma pessoa progredir para o consumo de outras substâncias psicoativas ^{52,53}.

10. EFEITOS DA MACONHA NO ORGANISMO

A maconha é atualmente a substância ilícita mais utilizada no mundo. Com a tendência atual de descriminalização e legalização da maconha nos EUA, Canadá, Uruguai e em outros países, os médicos encontrarão mais pacientes usando a droga de forma recreacional em uma variedade de idades e estados de saúde.

Nos próximos capítulos, abordaremos algumas das possíveis consequências atribuídas à maconha para a saúde humana, de acordo com as evidências científicas atualmente disponíveis para as diferentes especialidades médicas. As principais fontes de consulta e revisão do tema foram o relatório *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, publicado pela The National Academies of Sciences Engineering Medicine dos Estados Unidos (2017)⁵⁵ e o relatório *Marijuana Report Series*, publicado pelo National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2017, atualizado em junho de 2018)⁵⁶, além de artigos científicos e revisões sistemáticas de estudos com boa qualidade.

10.1 ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

Síntese das evidências: a maconha predispõe à arterite induzida por *Cannabis*, um dos subtipos de tromboangeíte obliterante, e à tromboflebite superficial migratória⁵⁷⁻⁵⁹. A arterite por *Cannabis* pode, de fato, representar uma causa frequente de doença arterial obstrutiva periférica juvenil, mas provavelmente é subdiagnosticada⁵⁷.

- **Arterite induzida por *Cannabis***

Síntese das evidências: entre as manifestações vasculares periféricas do uso da maconha há uma condição denominada arterite induzida por *Cannabis*, similar clinicamente e na arteriografia à tromboangeíte obliterante (TOA), ou doença de Buerger, condição relacionada com o tabagismo, podendo ser considerada um subtipo de TOA⁵⁷⁻⁵⁹. Essa condição pode apresentar o fenômeno de Raynaud, ulceração ou necrose em extremidades distais. O tratamento envolve cessação da maconha e terapia antiplaquetária com baixa dose de aspirina para promover a revascularização⁵⁷⁻⁵⁹.

- **Tromboflebite superficial migratória**

Síntese das evidências: a tromboflebite superficial migratória recorrente também tem sido relatada em usuários crônicos de maconha, acometendo extremidades inferiores, mãos e virilha. Essa condição é resolvida após a cessação de uso da droga^{60,61}. Portanto, é imperativo que os clínicos considerem indagar o uso de *Cannabis* em pacientes jovens com doença vascular periférica.

10.2 CANCEROLOGIA E ONCOLOGIA

Síntese das evidências: há moderadas evidências de ausência de associação entre o consumo de *Cannabis* e a incidência de câncer de pulmão e de câncer de cabeça e pescoço⁶²⁻⁶⁵. Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a associação entre o consumo de *Cannabis* e a incidência de câncer de esôfago⁶⁶. Há limitadas evidências para associação estatística entre consumo atual, frequente ou crônico de *Cannabis* e tumores testiculares de tipo não seminoma^{67,68}.

Há insuficientes evidências para apoiar ou refutar associação entre uso de *Cannabis* e incidência de cânceres de próstata, cervical, gliomas malignos, linfoma não Hodgkin, peniano, do reto, sarcoma de Kaposi e de bexiga⁶⁹⁻⁷². Há insuficientes evidências para apoiar ou refutar associação entre uso da maconha pelos pais e risco subsequente de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, rabiomiocoma, astrocitoma ou neuroblastoma na prole^{73,74}.

O risco de a maconha causar câncer de pulmão, como está bem evidenciado com o tabaco, continua a ser uma questão aberta^{65,75}. A fumaça da maconha contém produtos de combustão cancerígenos, incluindo 50% a mais de benzopireno e 75% a mais de benzantraceno (e mais fenóis, cloretos de vinilo, nitrosaminas, espécies reativas de oxigênio) do que contém a fumaça de cigarro⁷⁵.

A *Cannabis* contém muitas substâncias cancerígenas, mas ainda não está claro se seria uma causa de câncer pulmonar ou em outros sítios, portanto, mais estudos são necessários. Além disso, como existem importantes distinções biológicas entre os cânceres que ocorrem em um determinado órgão, incluindo subtipos histológicos e moleculares, essas pesquisas precisarão investigar e identificar separadamente os fatores de risco associados a cada um deles^{65,75}.

Pesquisas futuras precisarão abordar o escopo limitado e a qualidade de estudos epidemiológicos sobre a associação entre o uso de *Cannabis* e a incidência do câncer, e os pesquisadores precisarão confirmar as evidências existentes sobre os cânceres de pulmão, cabeça e pescoço e expandir a base de evidências sobre câncer testicular, esofágico e infantil, bem como outros cânceres

em adultos. Para abordar as limitações metodológicas, estudos futuros também precisarão ser bem planejados e empregar métodos rigorosos de coleta e medição de dados^{65,75}.

O fumante de maconha normalmente faz uma inalação mais profunda, que é mantida por mais tempo, o que resulta em deposição de alcatrão quatro vezes maior comparada ao tabagista⁷⁶. Enquanto alguns estudos não controlados sugerem que fumar maconha regularmente e de forma intensa pode aumentar o risco de câncer pulmonar (CP), estudos de base populacional bem estruturados não conseguiram encontrar aumento do risco de CP associado ao uso de maconha⁷⁵.

Além disso, o fato de que muitos usuários também consomem tabaco torna difícil estabelecer, com razoável precisão, a contribuição específica da maconha, se houver, para o risco de câncer de pulmão. A cultura celular e os estudos com animais também sugerem que THC e CBD podem ter efeitos antitumorais. Isso foi proposto como uma das razões pelas quais as associações esperadas mais fortes não são observadas entre uso de maconha e câncer de pulmão, mas é necessária mais pesquisa nessa questão, que não está resolvida^{63,75}.

Alguns estudos mostram ligação clara entre uso de maconha na adolescência e aumento do risco de uma forma agressiva de câncer testicular, que atinge predominantemente adultos jovens^{67,68}. O início precoce de câncer testicular em comparação com o câncer de pulmão e a maioria de outros tipos de câncer indica que, qualquer que seja a natureza da contribuição da maconha, ela pode se manifestar ao longo de apenas alguns anos de uso.

10.3 CARDIOLOGIA

Síntese das evidências: o consumo de *Cannabis* causa arritmia, taquicardia ventricular, cardiomiopatia, infarto agudo do miocárdio e morte cardíaca súbita ^{59,77-81}. Esses efeitos parecem ser reforçados pelo tabagismo e precipitados por atividade física excessiva, especialmente durante as primeiras horas de consumo ^{59,77,82}.

Os canabinoides – compostos ativos da maconha – têm efeitos heterogêneos sobre a circulação central e periférica. Após inalar a fumaça da maconha, passados alguns minutos, a frequência cardíaca acelera e a pressão arterial aumenta pela maior atividade do sistema nervoso simpático. Assim, as vias respiratórias relaxam e dilatam e ocorre hiperemia ocular, por conta da dilatação dos vasos sanguíneos, tornando os olhos avermelhados, característicos dos seus usuários ⁸²⁻⁸⁴.

Essas ações aumentam a demanda de oxigênio no miocárdio, o que pode reduzir o tempo de angina induzida pelo exercício em pacientes com história de angina estável ^{82,84}. Além disso, a maconha foi associada ao desencadeamento de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes jovens do sexo masculino ⁸⁵. Modelos humanos e animais sugerem que esse efeito pode ser devido ao vasoespasmos arterial coronariano, contudo estudos longitudinais indicaram que a maconha pode não ter um efeito significativo na mortalidade em longo prazo ⁸⁵.

Esses efeitos sobre a saúde cardiovascular precisam ser examinados de forma mais detalhada, em particular devido ao uso

crescente de maconha medicinal por pessoas com problemas de saúde e idosos que podem ter aumentado a vulnerabilidade basal devido a fatores de risco cardiovascular relacionados à idade^{59,60,84}.

Embora sejam necessárias pesquisas adicionais para determinar definitivamente o impacto da maconha nas doenças cardiovasculares, é fundamental que os médicos se posicionem e aconselhem contra o uso recreacional de maconha, especialmente em pessoas com histórico de transtornos das artérias coronárias⁸⁵.

São necessários mais esforços para aumentar a conscientização do público, especialmente jovem, sobre os riscos cardiovasculares associados ao uso de *Cannabis* e disseminar o conhecimento acumulado em relação a seus efeitos nocivos⁵⁹.

- **Hipertensão arterial e hipotensão ortostática**

Síntese das evidências: a maconha aumenta a pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes em decúbito dorsal^{83,84,90}. Porém, também pode induzir hipotensão ortostática e pré-síncope ortostática, possivelmente aumentando o risco de desmaios e quedas. A tolerância a alguns efeitos cardiovasculares geralmente se desenvolve com a repetida exposição^{83,84}. Os achados sugerem que o efeito cardíaco da marijuana é principalmente cronotrópico⁹¹.

- **Infarto do miocárdio**

Síntese das evidências: há limitadas evidências de associação estatística entre o uso de maconha e o desencadeamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) ^{77,87,88}. O risco de ataque cardíaco durante a primeira hora após fumar maconha é quase cinco vezes maior que o usual e o risco no usuário diário fica na razão de 1,5% a 3% por ano ^{77,86}. Estas observações podem ser explicadas, em parte, pela elevação da frequência cardíaca e redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, provocadas pela maconha ⁵⁹.

O papel da *Cannabis* como desencadeante do IAM é plausível, devido aos seus efeitos cardioestimulatórios que podem causar isquemia em corações suscetíveis ^{59,77,87}. Os níveis de carboxi-hemoglobinemia gerada a partir da combustão da substância resultam em redução da capacidade de transporte de oxigênio no sangue, que pode contribuir para a isquemia. Dada a plausibilidade fisiológica de um efeito desencadeante, fumar *Cannabis* pode aumentar o risco de IAM, particularmente naqueles com alto risco de doença cardiovascular ^{83,84}.

- **Taquicardia e arritmia**

Síntese das evidências: a taquicardia é a mais consistente mudança fisiológica induzida pela maconha, através da carboxi-hemoglobina proveniente da inalação de fumaça com monóxido de carbono ^{83,84,88}. A frequência cardíaca – normalmente de 70 a 80 batimentos por minuto (BPM) – pode aumentar mais 20 a 50 BPM ou até dobrar, em alguns casos. O uso de outras drogas concomitantes com a maconha, por exemplo a nicotina, pode amplificar esse efeito ^{83,85}.

Quadro 1 – Associação de doenças cardiovasculares e a *Cannabis*.

Doenças cardiovasculares associadas ao uso de <i>Cannabis</i>	
↑ Frequência cardíaca	↑ Risco de morte súbita
↑ Pressão arterial sistólica (especialmente) e diastólica supinas	↑ Risco de taquicardia ventricular
↑ Risco de acidente vascular encefálico em jovens saudáveis	↑ Risco para desmaios e quedas (hipotensão ortostática)
↑ Risco de arritmias	↓ Tempo para angina induzida por exercício em pacientes com angina estável
↑ Risco de infarto agudo do miocárdio e de AVE em jovens do sexo masculino	Vasoespasma arterial coronariano

10.4 CLÍNICA MÉDICA

Síntese das evidências: o consumo de maconha pode gerar efeitos agudos, durante a intoxicação, e crônicos, decorrentes do uso repetido da substância ⁹². Os efeitos da maconha sobre a saúde precisam ser examinados de forma mais acurada devido a seu crescente uso na forma medicinal por pessoas doentes e idosos, o que pode ter aumentado a vulnerabilidade basal em função de fatores de risco cardiovascular relacionados à idade ⁸⁵.

Nos quadros a seguir são apresentados efeitos adversos já bem documentados em humanos e cientificamente relacionados ao

consumo da maconha. Os efeitos da *Cannabis* em curto prazo são demonstrados no Quadro 2.

Quadro 2 – Efeitos adversos em curto prazo do consumo de *Cannabis*.

Riscos associados ao consumo de <i>Cannabis</i> em curto prazo	
Ansiedade, paranoia	Déficit na memória de curto prazo
Aprendizagem deficiente	Distúrbios do sono
Atenção e julgamento prejudicados	Prejuízo em outras funções cognitivas
Aumento da frequência cardíaca	Psicose (incomum)
Déficit na coordenação motora e equilíbrio	

Fonte: Adaptado de Nida ⁵⁶; Schweinsburg, Browne Tapert ⁹².

A crescente popularidade do consumo médico e recreativo de *Cannabis*, especialmente entre os jovens, suscita preocupações imediatas quanto à sua segurança e efeitos de longo prazo, conforme demonstrado no Quadro 3.

Quadro 3 – Efeitos adversos em longo prazo do consumo de *Cannabis*.

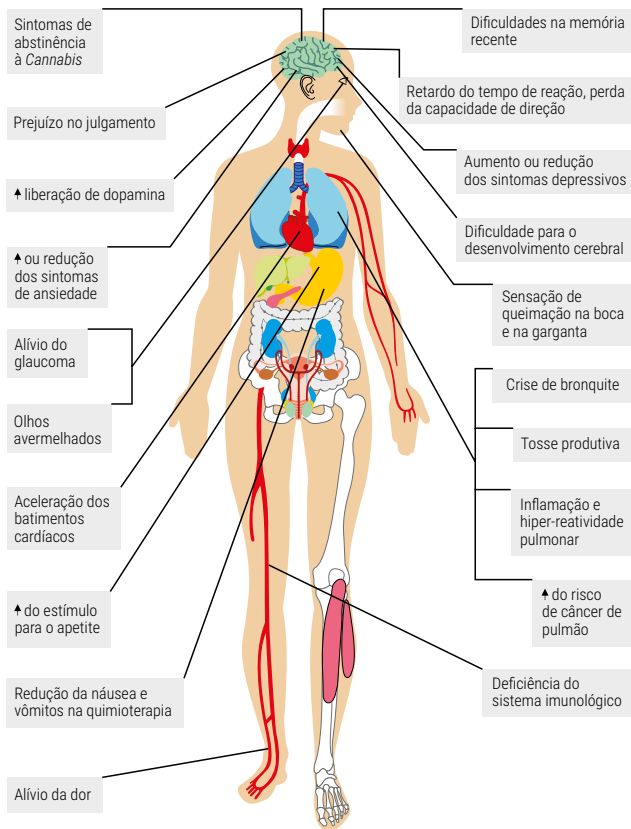
Riscos associados ao consumo de <i>Cannabis</i>, em longo prazo	
Dificuldades para aprendizagem escolar	↑ Risco de tosse crônica
Memória com perda potencial de QI*	↑ Risco para transtornos de uso de outras drogas ilícitas (cocaína, heroína, crack etc.)
↑ Risco de crises de bronquite	↑ Risco para transtornos de uso do álcool
↑ Risco de DPOC	Risco potencial para dependência
↑ Risco de esquizofrenia **	

Fonte: Adaptado de Nida ⁵⁶.

* Perda de quociente de inteligência (QI) em indivíduos com transtorno persistente de uso de maconha que começaram a usar fortemente durante a adolescência.

** Sintomas/distúrbios concomitantes ao uso crônico de maconha. No entanto, as pesquisas ainda não determinaram se a maconha é causal ou apenas associada a esses problemas mentais.

Figura 5 – Efeitos positivos e negativos do uso de maconha.



Fonte: Adaptado de Healthline (The Effects of Marijuana on Your Body), 2017.

10.5 DERMATOLOGIA

Síntese das evidências: estudo revelou que o endurecimento das artérias causado pelo uso de maconha em longo prazo aumentou a idade biológica dos usuários em 11%, o que poderia tornar um usuário de 30 anos biologicamente mais próximo dos 33 anos de idade. Os autores concluíram que o uso dos maconha estava associado ao envelhecimento cardiovascular acelerado ⁹³.

A maconha contém delta-9-tetraidrocannabinol (THC) e outros compostos que visam os receptores de canabinoides no cérebro. A ativação de receptores de canabinoides produz de vasoconstrição sistêmica secundária à diminuição da produção de óxido nítrico, sendo responsável por manifestações cutâneas, que são comuns e incluem envelhecimento prematuro da pele, escurecimento periorbital, perda de cabelo e cor acinzentada do cabelo ⁹⁴.

Os efeitos adversos da *Cannabis* no sistema tegumentar (membranas mucosas e pele) são relativamente inespecíficos e, em muitos casos, se sobrepõem ou são difíceis de distinguir dos relacionados ao tabaco. A conjuntivite e xerostomia são os efeitos adversos mais frequentes; além disso, glossite atrófica, mucosa nasal seca e membranas com crostas aparecendo podem ser observadas ⁹⁴.

O consumo de *Cannabis* aumenta significativamente o risco de periodontite, estomatite difusa e língua despapilada também podem ser observadas ^{94,95}.

Além disso, pode causar uma reação muito específica da úvula, que pode durar de horas a dias. Angioedema agudo, provavelmente devido à toxicidade da fumaça e a mecanismos alérgicos, já foi relatado. Esse tipo de angioedema pode ocorrer logo depois de fumar maconha ⁹⁴.

Casos de urticária de contato têm sido descritos, principalmente em produtores de *Cannabis*. Os testes de punctura usando a planta ou extratos de flores femininas são positivos. No entanto, as reações do tipo 1 observadas após o consumo podem não ser casos de verdadeira alergia à *Cannabis* – estas reações também podem ser causadas por fungos (particularmente *Aspergillus*) que podem contaminar a planta ⁹⁴.

10.6 ENDOCRINOLOGIA E NUTROLOGIA

Síntese das evidências: o THC tende a estimular o apetite, promover a deposição de gordura e a adipogênese ⁹⁶.

- **Adiposidade visceral e resistência à insulina**

Síntese das evidências: o uso crônico de *Cannabis* foi associado à adiposidade visceral e à resistência à insulina do tecido adiposo, mas não foi associado à esteatose hepática, insensibilidade à insulina, disfunção de células β pancreáticas ou intolerância à glicose ⁹⁶⁻⁹⁹.

- **Diabetes e síndrome metabólica**

Síntese das evidências: há limitada evidência de associação estatística entre uso de *Cannabis* e diminuição do risco de síndrome

metabólica e diabetes ⁹⁶⁻¹⁰². Há evidências limitadas de associação estatística entre seu uso e aumento do risco de pré-diabetes ⁹⁶⁻¹⁰².

A revisão das evidências mostrou que o uso de maconha teve associação inversa ou nenhuma associação com o índice de massa corporal (IMC); associação inversa com desregulação metabólica e síndrome metabólica; e associação inversa ou nenhuma associação com diabetes mellitus. Contudo, esses achados precisam ser vistos com cautela, pois foram baseados em estudos transversais, que não permitem avaliar a temporalidade entre exposição e desfecho. O Cardia – estudo longitudinal conduzido por Bancks e colaboradores ⁹⁶ – foi o único estudo que mostrou risco aumentado para o pré-diabetes.

- **Doenças da tireoide**

Síntese das evidências: o uso crônico de *Cannabis* não esteve associado com disfunção da tireoide, contudo esteve associado estatisticamente com baixos níveis de TSH ¹⁰³.

10.7 EFEITOS NA SAÚDE REPRODUTIVA

Síntese das evidências: há uma associação entre o uso da maconha e as interrupções do ciclo menstrual; as mulheres que consomem maconha têm uma taxa ligeiramente elevada de ciclos menstruais sem ovulação ^{107,108}. Evidências sugerem que os canabinoides encontrados na maconha podem reduzir a fertilidade feminina ao inibir a liberação hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotropina, levando à redução da produção de estrogênio e progesterona e a ciclos menstruais anovulatórios ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Evidências

limitadas sugerem que o consumo de *Cannabis* tenha um impacto negativo na saúde reprodutiva masculina ¹¹². Há evidência de redução na concentração e na contagem total de espermatozoides em adultos jovens saudáveis ^{113,114}.

- **Distúrbios cognitivos e neurocomportamentais**

Síntese das evidências: o consumo de *Cannabis* durante a gravidez está associado a um risco aumentado de resultados adversos no nascimento. A exposição pré-natal influencia no desenvolvimento do cérebro e pode ter efeitos duradouros nas funções cognitivas ^{116,121,122}. O uso de *Cannabis* durante a gravidez está relacionado a diversos resultados neurocomportamentais e cognitivos, incluindo sintomas de desatenção, impulsividade, déficits na aprendizagem e memória, e deficiências em aspectos das funções executivas ^{119,123,124}.

- **Infertilidade**

Síntese das evidências: o uso crônico de *Cannabis* prejudica o potencial reprodutivo humano ao interromper o ciclo menstrual, suprimir a ovogênese e prejudicar o implante e o desenvolvimento embrionário em mulheres ^{107,108,115}. Fumar maconha tem grande impacto na saúde da mulher, e o aconselhamento para a cessação é fundamental no planejamento da gravidez, especialmente nas mulheres com distúrbios de fertilidade ¹¹⁶⁻¹¹⁹.

Estudos em animais e *in vitro* identificaram o papel inibitório do sistema canabinoide na disfunção erétil, sugerindo que a *Cannabis* possa realmente ter efeitos antagonistas periféricos sobre a função erétil, estimulando receptores específicos no tecido cavernoso ^{114,120}.

O uso de maconha causa problemas crescentes de ejaculação, reduzindo a contagem e motilidade dos espermatozoides e gerando perda de libido e impotência em homens ^{114,120}.

- **Retardo do crescimento fetal e baixo peso**

Síntese das evidências: há evidências de que a exposição pré-natal à *Cannabis* está associada à redução do crescimento fetal e baixo peso. O teste de mecônio identifica principalmente a exposição pré-natal que ocorre no terceiro trimestre da gestação ¹²⁵.

10.8 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL, PERINATAL E NEONATAL À *CANNABIS*

Síntese das evidências: estudos em animais demonstraram que concentrações moderadas de THC, quando administradas a grávidas e nutrízes, podem ter efeitos duradouros sobre o recém-nascido, incluindo aumento da resposta ao estresse e padrões anormais de interação social. Também mostraram déficits de aprendizado naqueles que foram expostos à maconha no período pré-natal ^{126,127}. Pesquisas com humanos mostram que alguns bebês de usuárias de maconha durante a gravidez exibiram respostas alteradas a estímulos visuais, aumento de tremor e gritos agudos, o que poderia indicar problemas de desenvolvimento neurológico ¹²⁸⁻¹³¹.

Durante o período escolar, crianças expostas à maconha durante a gravidez são mais propensas a mostrar lacunas em habilidades de resolução de problemas, memória e na capacidade de permanecerem atentas ^{132,133}. A exposição pré-natal à maconha também está associada a maior probabilidade de uma pessoa usar

maconha como adulto jovem, mesmo quando outros fatores que influenciam o uso de drogas são considerados¹³⁴.

10.8.1 Condições neonatais e perinatais

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística de consumo materno de *Cannabis* e complicações na gravidez para a mãe^{124,135,136}. Há substancial evidência de associação estatística entre o consumo materno de maconha e a ocorrência de baixo peso no nascimento (pequeno para idade gestacional) na prole^{135,137,138}. Não foi encontrada associação com exposição à *Cannabis* no útero com alteração da circunferência cefálica e do comprimento do recém-nascido^{135,139,140}.

- **Aborto espontâneo**

Síntese das evidências: estudos sugerem que grávidas usuárias de maconha apresentam risco duas vezes maior de aborto espontâneo^{141,142}. Dado o potencial da maconha de impactar negativamente o cérebro em desenvolvimento, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (Acog)¹¹⁶ recomenda que os médicos aconselhem as mulheres a não consumirem a maconha durante a gestação e enquanto estão amamentando.

- **Baixo peso ao nascer**

Síntese das evidências: os achados dos estudos com relação ao baixo peso ao nascer são consistentes com os efeitos de substâncias não canabinoides na *Cannabis* fumada e no tabaco. Tem sido demonstrado em vários estudos que o aumento do monóxido de carbono (CO), com níveis elevados de carboxi-hemoglobina no

sangue, pode ser até cinco vezes maior após fumar maconha do que após fumar cigarro ¹⁴³. Em outros estudos sobre exposição à maconha durante a gravidez, a hipóxia fetal causada pelo monóxido de carbono tem sido sugerida como causa da restrição do crescimento fetal ¹⁴⁴. Assim, há evidências substanciais de uma associação estatística do tabagismo materno com *Cannabis* e baixo peso ao nascer ^{55,116}.

- **Malformações congênitas**

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística do tabagismo materno com *Cannabis* e malformações congênitas ^{55,135}. O consumo de maconha 30 dias antes da gravidez até o final do primeiro trimestre gestacional aumentou o risco de anencefalia, atresia esofágica, hérnia diafragmática e gastrosquise ¹⁴⁵. Williams, Correa e Rasmussen ¹⁴⁶ encontraram risco aumentado para comunicação interventricular (CIV) isolada.

- **Prematuridade/idade gestacional**

Síntese das evidências: há limitada evidência de uma associação estatística do fumo materno com *Cannabis* e admissão de recém-nato em unidade de cuidados intensivos ^{55,135}.

10.8.2 Condições pós-natais (tardias)

- **Distúrbios de hiperatividade**

Síntese das evidências: estudos encontraram associações estatísticas entre o consumo de maconha durante a gravidez e o desenvolvimento futuro de distúrbios de hiperatividade em crianças ^{133,151-153}.

É preciso realizar mais pesquisas para clarificar os efeitos específicos da maconha e de outros fatores ambientais que podem estar associados ao consumo materno da *Cannabis*, dentre os quais um ambiente familiar desfavorável ou o uso de outras drogas pela mãe ¹⁵⁴. Para Martin e colaboradores ¹⁵⁵ também são necessárias mais pesquisas sobre como o uso de maconha durante a gravidez pode afetar a saúde e o desenvolvimento de bebês, tendo em vista políticas variáveis sobre o acesso à maconha, bem como o aumento significativo, na última década, de mulheres grávidas que procuram tratamento por causa da maconha.

- **Distúrbios no desenvolvimento**

Síntese das evidências: há insuficientes evidências para apoiar ou refutar associação estatística de uso materno de *Cannabis* e resultados posteriores na prole como, por exemplo, síndrome da morte súbita infantil, prejuízos na cognição / desempenho acadêmico e uso posterior de substâncias ^{55,147,148}.

10.8.3 *Cannabis* medicinal durante a gestação

Síntese das evidências: há relatos de uso de maconha para o tratamento de náusea grave associada à gravidez ¹⁵⁶. Contudo, não há evidências científicas que confirmem que seja prática segura e, portanto, não deve ser recomendada. Mulheres que considerem a utilização de maconha medicinal durante a gravidez não devem fazê-lo sem antes consultar seus médicos ^{116,119}.

10.8.4 *Cannabis* durante a amamentação

Síntese das evidências: a exposição ao THC por meio do leite materno no primeiro mês de vida pode resultar em retardo no desenvolvimento motor no primeiro ano do bebê ^{128,157}. Há ainda poucos estudos para determinar se a exposição ao THC durante a amamentação pode estar ligada a efeitos tardios na vida da criança ¹⁵⁹. Perez-Reyes e Wall ¹⁶⁰ sugerem que quantidades moderadas de THC fluem para o leite materno quando a nutriz usa *Cannabis*; com o uso regular, o THC pode se acumular em altas concentrações no leite materno humano.

Como o cérebro do bebê ainda se encontra em processo de formação, o THC consumido pelo leite materno pode afetar o desenvolvimento desse órgão. Dadas todas essas incertezas, as mães que amamentam são desencorajadas a usar maconha ^{116,119}.

As nutrizes devem ser informadas que os riscos potenciais da exposição do bebê aos metabólitos da maconha ainda são desconhecidos e devem ser encorajadas a interromper seu consumo ^{116,119}. Segundo recomendação da Academy of Breastfeeding Medicine ¹⁵⁸, em razão de as informações disponíveis ainda serem insuficientes para avaliar os efeitos do uso de *Cannabis* durante a amamentação, o uso de maconha deve ser desencorajado pelos médicos no período de lactação.

A nutriz que utilize, por alguma razão, maconha medicinal deve procurar o médico que prescreveu a medicação e um pediatra para se aconselhar em relação aos cuidados com o bebê, devendo considerar sempre a decisão de interromper o uso durante a amamentação ^{116,119}.

Quadro 4 – Recomendações quanto ao uso da *Cannabis* antes, durante e após a gravidez.

Recomendações do Acog

Antes da gravidez e no início da gravidez, indagar a todas as mulheres sobre o uso de tabaco, álcool e outras drogas, incluindo maconha e outros medicamentos usados por outras razões.

Mulheres que relatam o uso de maconha devem ser aconselhadas sobre as possíveis consequências adversas para a saúde decorrentes do uso continuado durante a gravidez.

Mulheres grávidas ou que planejam engravidar devem ser encorajadas a interromper o uso de maconha.

Mulheres grávidas ou que planejam engravidar devem ser incentivadas a interromper o uso de maconha para fins medicinais em favor de uma terapia alternativa para a qual haja melhores dados de segurança específicos de uso durante a gravidez.

Não há dados suficientes para avaliar os efeitos do uso de maconha em lactentes durante a amamentação e, na ausência de tais dados, o uso de maconha deve ser desencorajado.

Fonte: Adaptado de American College of Obstetricians and Gynecologists (Acog) ¹¹⁶.

10.9 GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Síntese das evidências: o consumo diário de *Cannabis* está fortemente associado à fibrose entre moderada e grave. Os indivíduos infectados pela hepatite C viral (HCV) devem ser aconselhados a reduzir ou abster-se do consumo de maconha ¹⁰⁴. Interromper o uso da maconha previne novos episódios de síndrome de hiperemese canábica (SHC) ¹⁰⁵.

- **Hepatite C crônica**

Síntese das evidências: o consumo diário de *Cannabis* foi identificado como novo preditor, independentemente da gravidade da esteatose na hepatite C crônica, e está significativamente associado à progressão da fibrose na doença ^{104,106}.

- **Síndrome de hiperemese canábica**

Síntese das evidências: o uso crônico de *Cannabis* pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome rara, caracterizada por episódios cíclicos e severos de náuseas, vômitos e desidratação. Essa nova condição clínica coincide com taxas crescentes de uso abusivo da droga. Os pacientes com SHC geralmente permanecem mal diagnosticados por um longo período de tempo ¹⁰⁵.

A síndrome pode ocorrer em usuários de maconha com menos de 50 anos de idade e com longa história de uso da droga e, com frequência, leva à procura de serviços de emergência. No entanto, o problema pode ser resolvido com a interrupção do consumo da maconha ¹⁰³.

Quadro 5 – Associação das doenças do aparelho digestivo e a *Cannabis*.

Doença/condição clínica	Mecanismos
Hepatite C crônica	Preditor de gravidade da esteatose hepática associada à progressão da fibrose hepática
Síndrome de hiperemese	Episódios cíclicos de náuseas, vômitos e desidratação

10.10 IMUNOLOGIA E INFECTOLOGIA

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística entre consumo de *Cannabis* e diminuição da produção de várias citocinas inflamatórias em indivíduos saudáveis^{55,119,161-163}. Não há provas suficientes para apoiar ou refutar uma estatística de associação entre consumo da substância e outras respostas celulares imunes adversas em indivíduos saudáveis^{55,164,165}.

O THC e outros canabinoides podem prejudicar as funções do sistema imunológico de várias células. Se o sistema imunológico for comprometido com o uso de maconha, pode haver significantes implicações para a saúde dos usuários^{36,43,55}.

A relação entre o uso de maconha e as deficiências no sistema imunológico baseia-se, em parte, nas descobertas de que o THC inibe a capacidade de proteção das células T e dos macrófagos alveolares contra agentes patogênicos. Os macrófagos alveolares representam a principal linha de defesa contra infecções nos pulmões^{36,43,55}.

Embora pareça que alguns constituintes da maconha possam ter potencial para uso terapêutico como resultado de seus efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores, também pode haver riscos de efeitos negativos, como infecções graves, se forem utilizados de forma recreativa ou como prescrição médica, particularmente para pessoas com o sistema imunológico comprometido^{36,43,55}.

10.10.1 Imunocompetência em indivíduos sem doença infecciosa

Síntese das evidências: há evidências limitadas que sugerem que a exposição regular à fumaça de *Cannabis* pode ter alguma atividade anti-inflamatória⁵⁵. Há escassez de dados sobre efeitos da maconha ou da terapêutica baseada em canabinoides sobre o sistema imunológico humano^{55,164}. Não há dados suficientes para conclusões gerais sobre os efeitos da fumaça de *Cannabis* ou de canabinoides na competência imune^{55,165}.

A exposição regular ao fumo de *Cannabis* diminui vários fatores reguladores secretados pelos leucócitos e bem estabelecidos na mediação da inflamação. Consistente com a premissa de que os canabinoides podem ter atividade anti-inflamatória, estudo de Abo-Elnazar e colaboradores (2014)⁵⁵ mostrou aumento da produção de um mediador anti-inflamatório, o que poderia ser indicativo de declínio na competência imunológica.

Em contrapartida, a atividade anti-inflamatória da maconha, sob certas condições, pode ser benéfica porque a inflamação é um evento-chave no processo de muitas doenças⁵⁵. Por exemplo, acredita-se que a inflamação crônica seja central nos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV e que essa atividade anti-inflamatória possa ser potencialmente benéfica para diminuir a progressão do declínio neurocognitivo¹⁶⁶. A descoberta de que os canabinoides podem ter atividade anti-inflamatória é consistente com os achados em estudos conduzidos em experimentos em animais e em culturas de células¹⁶⁷.

10.10.2 Suscetibilidade e progressão de doença infecciosa

- **Aspergilose**

Síntese das evidências: há evidências limitadas que sugerem que a infecção por *Aspergillus* pode estar associada ao uso de *Cannabis* ^{55,176,177}. Apesar da natureza limitada da literatura sobre aspergilose e uso de *Cannabis*, diretrizes de consenso e pesquisadores sugerem que pacientes imunocomprometidos evitem o uso dessa substância devido ao seu potencial para aumentar o risco de infecção por *Aspergillus* ^{178,179}.

- **Hepatite C viral (HCV)**

Síntese das evidências: há evidências limitadas de ausência de associação estatística entre uso diário de *Cannabis* e progressão da fibrose hepática ou doença hepática em indivíduos com hepatite C viral (HCV) ^{55,170-172}. No geral, a evidência disponível de que a *Cannabis* não está associada à progressão da fibrose hepática e da doença hepática em indivíduos com HCV é mais forte do que a evidência disponível de que seu uso esteja associado à progressão dessas doenças em indivíduos com HCV ^{55,170-172}.

- **Papilomavírus humano oral (HPV)**

Síntese das evidências: não há evidências suficientes para apoiar ou refutar associação estatística entre uso regular de *Cannabis* e aumento da incidência do papilomavírus oral humano (HPV) ^{155,173,174}.

- **Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS)**

Síntese das evidências: não há evidências suficientes para apoiar ou refutar uma associação estatística entre uso de *Cannabis*

ou canabinoides (dronabinol) e efeitos adversos sobre o estado imunológico em indivíduos com HIV/AIDS ^{55,167-169}.

10.11 MEDICINA DO TRÂNSITO E DO TRABALHO

10.11.1 Acidentes de trabalho e lesões

Síntese das evidências: há evidências insuficientes para apoiar ou refutar uma associação estatística entre uso de *Cannabis* e ocorrência de acidentes ou lesões ocupacionais ^{55,197-200}.

Zwerling e colaboradores ²⁰¹ avaliaram carteiros que se submeteram a teste pré-admissional quanto ao uso de drogas e constataram que aqueles com teste positivo para maconha apresentaram taxas mais elevadas de acidentes (55% a mais), ferimentos (75% a mais) e absenteísmo (75% a mais) em comparação com os trabalhadores cujo resultado do teste foi negativo para maconha.

10.11.2 Condução de veículos e máquinas

Síntese das evidências: há evidências consistentes de associação estatística entre consumo de *Cannabis*, antes ou durante a condução de veículos automotores, e aumento do risco de acidentes ¹⁸⁰⁻¹⁸⁴. O risco de estar envolvido em um acidente dobra após o uso da maconha; ademais, eleva o risco de acidentes fatais ^{183,185}. A associação é dose-dependente e particularmente alarmante em função do crescente aumento da potência da maconha e do aumento da prevalência de seu uso envolvendo condutores de veículos em

anos recentes ¹⁸⁵⁻¹⁹⁰. Há evidências de que fumar maconha prejudica, de forma significativa, a atenção, capacidade de julgamento e coordenação motora, levando a retardo no tempo de reação aos obstáculos nas rodovias ^{181,182,191}.

A maconha tem sido a droga ilícita mais frequentemente encontrada no sangue de motoristas que estiveram envolvidos em acidentes de trânsito, incluindo aqueles com vítimas fatais; estudos têm também evidenciado relação direta entre concentração de THC no sangue e perda da habilidade de condução de veículos ^{180,190,192}. Dois grandes estudos europeus revelaram que os motoristas que tiveram THC dosado no sangue tinham aproximadamente duas vezes mais chances de serem culpados por um acidente fatal do que os motoristas que não usaram álcool ou outras drogas ^{192,193}.

Pessoas envolvidas em acidentes de trânsito (AT) com níveis séricos particularmente altos de THC são três a sete vezes mais propensas a serem responsáveis por AT que aquelas que não usaram drogas ou álcool ¹⁸¹. O risco associado à maconha em combinação com o álcool parece ser maior do que a droga por si só ¹⁸¹. A maconha prejudica, de forma significativa, a atenção, a capacidade de julgamento, a coordenação motora e o tempo de reação, e os estudos têm evidenciado uma relação direta entre a concentração de THC no sangue e a perda da habilidade de condução de veículos ^{181,182,191,194}.

Revisões sistemáticas com metanálise encontraram que o risco de estar envolvido em um acidente de trânsito aumentou significativamente após o uso de maconha, em alguns casos, o risco dobrou ou mais do que duplicou ^{183,185,195}. Contudo, um estudo caso-controle realizado pela National Highway Traffic Safety Admi-

nistration (NHTSA) ¹⁹⁶, nos EUA, não encontrou nenhum aumento significativo de risco de colisão atribuível à *Cannabis* após o controle da idade, gênero, etnia e presença de álcool do motorista.

O papel desempenhado pela maconha em acidentes é muitas vezes pouco claro, pois pode ser detectado em fluidos corporais por dias ou mesmo semanas após a intoxicação aguda e porque as pessoas frequentemente combinam seu uso com álcool ^{192,193}.

10.12 NEUROLOGIA

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística entre o uso recreacional de *Cannabis* e o acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorragia subaracnóidea ^{55,99,202}. Há evidência sugestiva de estreita relação temporal entre o consumo de *Cannabis* e a ocorrência de AVC ²⁰³⁻²⁰⁵.

- **Acidente vascular encefálico (AVE) e cerebral (AVC)**

Síntese das evidências: há vasta literatura científica com evidências de que fumar maconha aumenta o risco de AVE ²⁰⁶ e de alterações vasculares associadas ao AVE ²⁰⁷⁻²¹¹. Os usuários pesados de *Cannabis* têm uma taxa maior de AVE não fatal ou ataque isquêmico transitório comparados aos não usuários ²¹².

É importante identificar todos os fatores que têm papel no recente crescimento da incidência de AVE na população jovem, considerando o aumento do uso mundial de canabinoides (natural e sintético), a legalização recente do consumo em alguns países e seu suposto envolvimento em eventos cardiovasculares ^{55,212,213}.

O acidente vascular encefálico (AVE) ou cerebral (AVC) é resultado de lesão por isquemia ou hemorragia de um vaso sanguíneo no cérebro. Os sintomas se manifestam de forma súbita e podem levar a severas incapacidades, como paralisia parcial ou total, perda da fala ou da visão.

Wolff e Jouanjus ²¹⁰ avaliaram o papel da *Cannabis* na ocorrência de complicações cerebrovasculares em 98 casos de AVE descritos como relacionados ao consumo da droga. Os pacientes eram jovens, com idade média de 32,3 ± 11,8 anos, sendo a maioria do sexo masculino (3,7:1). Dois terços deles fumavam *Cannabis* e tabaco. Os resultados mostraram uma relação temporal entre o uso de canabinoídes (natural ou sintético) e a ocorrência de acidente vascular cerebral.

Quadro 6 – Acidente Vascular Encefálico (AVE) e consumo de maconha.

Mecanismos envolvidos na etiologia do AVE em usuários de maconha	
Alteração da função vasomotora cerebral	Hipotensão ortostática com comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral
Cardioembolismo com fibrilação atrial	Outras arritmias
Estenose intracraniana multifocal	Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível
Hipertensão supina e oscilações na pressão arterial	Vasculopatia, vasoespasmo

Fonte: Adaptado de Wolff e colaboradores ²⁰⁹ e Wolff e Jouanjus ²¹⁰.

10.13 ODONTOLOGIA

Síntese das evidências: com o aumento da prevalência do consumo de maconha, há evidências de efeitos secundários orais associados à *Cannabis*, como xerostomia, leucoedema, leucoplasia, hiperplasia gengival, aumento da cárie, periodontite, gengivite, perda dentária e maior prevalência de *Candida albicans*²¹⁴. A razão de chance para periodontite severa foi 40% maior nos consumidores frequentes de *Cannabis* comparada àqueles que nunca, ou raramente, a usaram²¹⁵. Os dados limitados que relatam aumento de cárie e ocorrência de gengivite observada em pacientes indicam uma combinação de fatores, tais como estilo de vida e xerostomia²¹⁶. O efeito na função salivar parece diminuir com o tempo, possivelmente relacionado à tolerância que se desenvolve durante o uso em longo prazo^{214,215}.

A doença periodontal é uma das condições crônicas mais comuns e uma das principais causas de perda dentária em adultos. Embora a periodontite tenha um componente genético, fatores como idade mais avançada, sexo, condições crônicas – como diabetes, exposição ao tabaco e maconha – e higiene bucal também podem aumentar o risco ou a gravidade da doença²¹⁷.

Um estudo nacional publicado em 2017, nos Estados Unidos, baseado no National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes)²¹⁸, preocupado com a legalização da maconha em alguns estados e outros países, mostrou a associação entre uso recreativo frequente da maconha e do haxixe e a ocorrência de periodontite. Houve maior prevalência de periodontite grave e perda dentária em usuários regulares. A razão de chance para periodontite severa foi 1,4 vez maior para os consumidores frequentes de *Cannabis* que entre os que nunca ou raramente a usaram²¹⁸.

Quadro 7 – Associação de doenças bucais e a *Cannabis*.

Doenças bucais associadas à <i>Cannabis</i>		
Candidíase oral	Hiperplasia gengival	Perda dentária
Cárie	Leucoedema	Periodontite crônica
Gengivite	Leucoplasia	Xerostomia

10.14 PEDIATRIA E HEBIATRIA

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística entre o consumo de maconha e o desenvolvimento cognitivo durante a adolescência^{55,219-221}. Um número limitado de estudos sugere que há deficiências nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção em indivíduos que pararam de fumar *Cannabis*^{55,221}. O consumo de maconha durante a adolescência está relacionado a deficiências no desempenho acadêmico e educação subsequentes, emprego e renda, relações sociais e papéis sociais⁵⁵.

Revisões sistemáticas sugerem que idade precoce de iniciação do uso de *Cannabis* tende a estar ligada a maiores diferenças na função cerebral durante a vida adulta; por outro lado, o cérebro só completa o desenvolvimento próximo aos 25 anos de idade²²⁰⁻²²³. Além disso, resultados de pesquisas sobre consumo de álcool revelam que a exposição a substâncias psicoativas durante esse período, quando o cérebro sofre uma rápida transformação, poderia ter impacto mais duradouro no desempenho cognitivo²²⁴.

Essa interferência na função cognitiva durante a adolescência e em adultos jovens que se sobrepõe ao período crítico em que a principal responsabilidade é estudar, poderia muito interferir na capacidade desses indivíduos de terem melhor desempenho escolar e alcançarem outros objetivos educacionais ²²⁵.

No entanto, com a escassez de dados sobre o impacto das mudanças da política em relação à *Cannabis* que vêm ocorrendo em alguns países ²²⁶, juntamente com as limitações existentes no campo de estudo do desenvolvimento neurológico de dependência (predomínio de estudos transversais), ainda estamos engatinhando para começar a entender como a maconha impacta o adolescente, com efeitos em sua saúde cognitiva na vida adulta e no funcionamento psicossocial mais amplo ²²⁷. São necessárias mais pesquisas para examinar especificamente o impacto da droga na cognição em adolescentes e adultos emergentes, ou seja, com idade entre 14 e 25 anos ⁵⁵.

10.14.1 Aprendizagem, memória e atenção

Síntese das evidências: há evidências moderadas de uma associação estatística entre o uso agudo de *Cannabis* e o comprometimento nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção ^{55,212}. Há evidências limitadas de uma associação estatística entre abstinência sustentada do uso de *Cannabis* e deficiências nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção ^{55,212}.

10.14.2 *Cannabis* na adolescência

Síntese das evidências: há substanciais evidências de uma associação estatística entre o aumento da frequência de uso de *Cannabis* e a progressão para o desenvolvimento de uso problemático ^{30,55,233}. Estudos com animais e com seres humanos indicam que a exposição à maconha durante a fase de desenvolvimento na adolescência pode causar alterações adversas permanentes no cérebro ⁵⁵. A iniciação do consumo da erva em idade precoce é fator de risco para desenvolver consumo problemático da droga ²³⁴.

Estudos de imagem do impacto da maconha sobre a estrutura do cérebro em seres humanos mostraram resultados conflitantes. Alguns estudos sugerem que o uso regular de *Cannabis* na adolescência está associado à conectividade alterada e ao menor volume de regiões cerebrais específicas envolvidas em uma ampla gama de funções executivas, como memória, aprendizado e controle de impulsos em comparação com pessoas que não a usam ^{220,235}. Contudo, outros estudos não encontraram diferenças estruturais significativas entre o cérebro de usuários e não usuários da droga ²³⁶.

Jackson e colaboradores ²³⁷ analisaram o impacto da *Cannabis* na inteligência na adolescência, a partir de dois estudos longitudinais. Os autores sugeriram que o uso de maconha pode causar comprometimento funcional nas habilidades cognitivas, mas que o grau e/ou a duração do problema dependem da idade do início do uso, da quantidade e do tempo de consumo.

Estudo de Meier e colaboradores ²³⁸ concluiu que o transtorno persistente de uso regular de maconha, começando na adolescência, foi associado à perda de seis ou até oito pontos do quociente de inteligência (QI) medidos no meio da idade adulta. Já os que começaram a consumir na idade adulta não sofreram quedas. Esses resultados sugerem que a maconha tem maior impacto em longo prazo, em jovens cujos cérebros ainda estão se desenvolvendo, criando novas conexões e os amadurecendo de outros modos ^{36,238-240}.

O sistema endocanabinoide é conhecido por desempenhar papel importante na formação adequada de sinapses durante o desenvolvimento inicial do cérebro e no refinamento das conexões neurais na adolescência ^{36,238-241}. Se efeitos em longo prazo do uso de maconha no funcionamento cognitivo ou no QI forem confirmados em pesquisas futuras, essa pode ser uma via pela qual o uso de maconha durante a adolescência produz seus efeitos em longo prazo ^{36,238,240,241}.

A dificuldade para ter conclusões definitivas sobre o impacto de longo prazo da maconha sobre o cérebro humano em estudos passados é geralmente limitada pelo fato de que os participantes dos estudos usavam substâncias múltiplas, e havia dados prévios limitados sobre a saúde física e mental deles ^{55,238}.

Quadro 8 – Evidências sobre uso problemático da *Cannabis* na adolescência.

Evidências substanciais

Aumento da frequência do consumo de *Cannabis* e progressão para o desenvolvimento do consumo problemático.

Iniciar o consumo de *Cannabis* em idade precoce é um fator de risco para o desenvolvimento do consumo problemático da droga.

O tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) durante a adolescência não é fator de risco para o desenvolvimento do consumo problemático de *Cannabis*.

Ser do sexo masculino e fumar cigarros são fatores de risco para a progressão do consumo de *Cannabis* para o consumo problemático.

Ser do sexo masculino eleva a gravidade do uso problemático de *Cannabis*, mas a recorrência do consumo problemático não difere entre homens e mulheres.

Evidências moderadas

A exposição ao uso combinado de drogas de abuso é fator de risco para o desenvolvimento do uso problemático de *Cannabis*.

Ansiedade, transtornos de personalidade e transtornos bipolares não são fatores de risco para o desenvolvimento do uso problemático de *Cannabis*.

Dependência de álcool e de nicotina, isoladamente, não são fatores de risco para a progressão do uso de *Cannabis* para o uso problemático.

Durante a adolescência, a frequência de consumo de maconha, comportamentos de rebeldia, uso de álcool, uso de nicotina, uso de drogas injetáveis, desempenho escolar inadequado, comportamentos antissociais e abuso sexual infantil são fatores de risco para o desenvolvimento de consumo problemático da droga.

O TDAH adolescente não é fator de risco para desenvolver o uso problemático de *Cannabis*.

Persistência do uso problemático de *Cannabis* e história de tratamento psiquiátrico.

Ser do sexo masculino é fator de risco para desenvolver o uso problemático de *Cannabis*.

Transtorno depressivo maior é fator de risco para desenvolver o uso problemático de *Cannabis*.

Uso problemático de *Cannabis* e aumento da gravidade dos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático.

Evidências limitadas sobre abstinência sustentada

A ansiedade na infância e a depressão infantil são fatores de risco para o desenvolvimento do uso problemático de *Cannabis*.

Fonte: Adaptado de U.S. National Institute on Drug Abuse (Nida) ³.

10.14.3 Desempenho escolar e acadêmico

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística entre a *Cannabis* e o desempenho acadêmico ⁵⁵.

Em revisão sistemática com 16 estudos longitudinais, Macleod e colaboradores ²³⁰ relataram que o uso de *Cannabis* foi

consistentemente relacionado a resultados educacionais negativos (medidos principalmente por taxas de abandono), mas eles também notaram que a força da associação variou entre os estudos revisados. Não houve evidência de uma relação causal entre o uso de *Cannabis* e menor êxito educacional ²³⁰.

Horwood e colaboradores ²³¹ relataram que os indivíduos que começaram a usar *Cannabis* antes dos 15 anos experimentaram resultados educacionais negativos significativamente maiores. Os autores estimaram as razões de chance (*odds ratio*) agrupadas, que indicaram que o rendimento educacional dos que nunca usaram *Cannabis*, aos 18 anos, foi entre duas e três vezes maior comparado ao dos que usaram antes dos 15 anos de idade. Os indivíduos que não usaram a droga aos 18 anos tinham maior probabilidade de concluir o ensino médio, matricular-se na universidade e obter um diploma universitário em comparação com os que usaram a droga antes dos 18 anos.

Brook e colaboradores ²³² relataram que jovens de 10 a 19 anos que usavam *Cannabis* tinham taxas estatisticamente mais altas de suspensão ou expulsão da escola comparados aos jovens não usuários.

10.14.4 Efeitos cognitivos e psicossociais

Síntese das evidências: há moderada evidência de associação estatística entre o consumo de maconha e o prejuízo nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção (no uso agudo) ⁵⁵. Há evidência limitada de associação estatística entre

o consumo da droga e efeitos sobre o desenvolvimento cognitivo durante a adolescência ⁵⁵.

Pesquisas experimentais com ratos expostos ao THC antes do parto, logo após o nascimento ou durante a adolescência, mostraram dificuldades na execução de tarefas específicas de aprendizagem e de memória, em períodos posteriores na vida. As deficiências cognitivas observadas nos ratos adultos expostos ao THC, durante o período da adolescência, foram associadas a alterações estruturais e funcionais no hipocampo ^{126,129,228,229}.

Quadro 9 – Efeitos psicossociais do consumo da *Cannabis*.

Evidências moderadas sobre efeitos psicossociais do uso de *Cannabis*

Prejuízo nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção (uso agudo)

Evidências limitadas sobre efeitos psicossociais do uso de *Cannabis*

Aumento das taxas de desemprego e/ou baixa renda

Desempenho acadêmico e resultados na educação prejudicados

Funcionamento social prejudicado

Prejuízo no desenvolvimento e engajamento apropriado de papéis sociais

Evidências limitadas sobre abstinência sustentada de *Cannabis*

Prejuízo nos domínios cognitivos da aprendizagem, memória e atenção

Fonte: Adaptado de U.S. National Institute on Drug Abuse (Nida) ³.

Estudos com ratos ¹²⁶ e com primatas ²²⁹ também mostraram que a exposição do adolescente ao THC está associada à disfunção do sistema de recompensa cerebral, aumentando a probabilidade de um animal usar outras drogas (por exemplo, heroína) quando lhe é dada oportunidade.

10.14.5 Porta de entrada para outras drogas

Síntese das evidências: há evidência moderada de associação estatística entre uso de *Cannabis* e desenvolvimento de dependência de substância e/ou distúrbio de abuso de substâncias, incluindo álcool, tabaco e outras drogas ilícitas ⁵⁵. Há evidências limitadas de associação estatística entre uso de *Cannabis* e início do uso do tabaco ⁵⁵, e entre uso da *Cannabis* e padrões de consumo e/ou de mudança para outras substâncias lícitas e ilícitas ⁵⁵.

Alguns estudos sugerem que o uso da maconha provavelmente precede o de outras substâncias lícitas e ilícitas e o desenvolvimento de adição a outras substâncias ^{47,55,56}. Pistis e colaboradores ⁴⁸ demonstraram que a exposição precoce aos canabinoides em camundongos adolescentes diminuiu a reatividade dos centros de recompensa cerebral de dopamina mais tarde, na idade adulta.

Hasin e colaboradores ³⁰, analisando dados das duas ondas da pesquisa “The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)”, realizada nos EUA, descobriram que os adultos que relataram uso de maconha durante a primeira onda da pesquisa (2001-2002) eram mais propensos do que os adultos que não usavam maconha a desenvolver um transtorno por uso de álcool (TPA) em 3 anos; as pessoas que usaram maconha e já apresentavam

TPA no início da pesquisa encontravam-se em maior risco de piorar o TPA.

Estudos experimentais demonstraram a capacidade do THC de “estimular” o cérebro para respostas reforçadas a outras drogas ⁴⁹. Em camundongos, nos quais foi administrado previamente THC, houve resposta comportamental aumentada quando expostos a THC e a outras drogas, como a morfina – fenômeno denominado sensibilização cruzada ⁵¹.

À medida que esses achados são generalizados para humanos, poder-se-á explicar o aumento da vulnerabilidade para a drogadição a outras substâncias ilícitas mais tarde na vida, que a maioria dos estudos epidemiológicos tem relatado para pessoas que começam a usar maconha ainda bem jovens ⁵⁵.

Essas descobertas são consistentes com a ideia de a maconha ser uma porta de entrada para o consumo de outras drogas ⁵⁵. Contudo, a maioria dos usuários de maconha não passa a consumir outras drogas mais pesadas, além disso, a sensibilização cruzada não é exclusiva da maconha ⁵². O álcool e a nicotina também estimulam o cérebro para uma resposta aumentada a outras drogas e, como a maconha, são tipicamente usados antes de uma pessoa progredir para diferentes substâncias psicoativas ⁵².

É importante considerar outros fatores, além dos biológicos, como o ambiente social, que também são críticos no risco de iniciação ao uso de drogas. Uma alternativa à hipótese da “porta de entrada para as drogas” é que pessoas mais vulneráveis são simplesmente mais propensas a começar com substâncias prontamente disponíveis, como a maconha, o tabaco ou álcool ⁵⁶.

Além disso, suas interações subsequentes com outros usuários de drogas aumentam as chances de experimentarem outras substâncias ⁵⁶. Essa é uma questão ainda em aberto, e requer pesquisas adicionais para explorar a possível ligação entre o consumo de *Cannabis* e a porta de entrada para outras drogas ^{55,56}.

10.15 PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Síntese das evidências: há evidências consistentes de associação estatística entre consumo de *Cannabis*, em longo prazo, com piora de sintomas respiratórios (tosse e expectoração crônica) e episódios de bronquite crônica mais frequentes ⁵⁵. Há evidências moderadas de associação estatística entre consumo de *Cannabis* e alterações da dinâmica das vias aéreas melhoradas com uso agudo, mas não crônico. Há também aumento da capacidade vital forçada (CVF) ⁵⁵ e evidências moderadas de associação estatística entre a cessação do consumo de *Cannabis* e a melhora nos sintomas respiratórios ⁵⁵.

Do mesmo modo que o fumo de tabaco, o de maconha é irritante para as vias respiratórias e pode causar tosse e sibilância. Também contém níveis de produtos químicos voláteis e alcatrão semelhantes ao tabaco, suscitando preocupações quanto ao risco de câncer e doença pulmonar ⁷⁵. Se para o fumante de tabaco há nexos causais com o câncer de pulmão, para o fumante de maconha esta questão permanece em aberto, a despeito da combustão do cigarro da maconha conter produtos carcinogênicos na fumaça, incluindo 50% mais de benzopireno e 75% mais de benzantraceno do que a fumaça do tabaco, além de compostos fenólicos, cloreto de vinil, nitrosaminas, espécies reativas de oxigênio etc. ^{66,75}.

O consumo de maconha está associado à inflamação e ao aumento da resistência das vias aéreas e à hiperinsuflação pulmonar, e indivíduos que fumam maconha regularmente relatam mais sintomas de bronquite crônica do que os que não fumam^{75,242}. Fumar maconha pode também reduzir a resposta imune do sistema respiratório, aumentando a probabilidade de a pessoa adquirir infecções respiratórias, incluindo pneumonia. Estudos experimentais e com humanos não foram capazes de demonstrar que fumar maconha aumente o risco de enfisema⁵⁵.

A complexidade na comparação dos riscos para a saúde respiratória da maconha e do tabaco diz respeito às formas como as duas substâncias são usadas. Uma vez que os fumantes de maconha costumam inspirar mais profundamente e mantêm a fumaça nos pulmões por mais tempo do que os fumantes de cigarros, os efeitos da maconha duram mais tempo, de modo que os usuários de maconha podem fumar com menos frequência que os de cigarros⁸⁷.

- **Asma**

Síntese das evidências: apesar da sibilância, um dos sintomas de asma, ser comum entre usuários de *Cannabis*, há evidências insuficientes para apoiar ou refutar uma associação estatística entre fumar maconha e o desenvolvimento dessa doença ou sua exacerbação⁵⁵. Estudos atuais não conseguiram controlar outros fatores importantes de confusão, incluindo a adesão a medicamentos para asma⁵⁵.

Asma é uma síndrome clínica associada à inflamação das vias aéreas, limitação do fluxo aéreo, hiperresponsividade brônquica, sintomatologia com sibilos episódica e tosse, uma condição clínica predominantemente alérgica. Em todo o mundo, a doença afeta 339

milhões de pessoas e é responsável por mais anos de vida ajustados à incapacidade do que o diabetes mellitus ²⁴⁹.

A evidência que liga a *Cannabis* com risco de asma ou exacerbação é limitada pelo alcance e tamanho da amostra dos estudos disponíveis e pelo uso de abordagens mais padronizadas para medir a prevalência ou exacerbações de asma. Poucos estudos examinaram a ligação entre elas, não havendo evidência clara de ligação entre asma ou exacerbação de asma e o uso da droga. No entanto, a sibilância, um de seus sintomas, parece ser comum entre os usuários de *Cannabis* ^{55,56}.

• **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Síntese das evidências: há limitada evidência de associação estatística entre o fumo ocasional de *Cannabis* e um aumento do risco de desenvolver DPOC quando controlado pelo uso do tabaco ⁵⁵. Há insuficiente evidência para suportar ou refutar uma associação estatística entre o fumo de maconha e as admissões hospitalares por DPOC ⁵⁵.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma síndrome clínica que consiste na inflamação das vias aéreas e na obstrução do fluxo aéreo. Classificada como quarta maior causa de mortes em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as estimativas apontam mais de 3 milhões de mortes por ano e uma prevalência global de 10% em adultos ²⁴³.

O diagnóstico da DPOC é realizado pelo exame de espirometria, definido pela relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) após broncodilatador, dividido pela

capacidade vital forçada (VEF1 / FVC) <70% (ponto de corte fixo) ²⁴⁴. Ainda não está claro se o uso regular de *Cannabis* está associado ao risco de desenvolver DPOC ou de levar a uma exacerbação da DPOC ⁵⁵. Estudos recentes podem ter como fatores de confundimento o tabagismo e o uso de outras drogas inaláveis, bem como exposições ocupacionais e ambientais ⁵⁵.

Esses estudos não conseguiram quantificar o efeito do consumo diário ou ocasional da maconha sobre o risco de exacerbação da DPOC ⁵⁵. Não há evidências de alterações fisiológicas ou de imagem consistentes com o enfisema e os dados existentes são incapazes de confirmar uma ligação definitiva entre a maconha e o enfisema bolhoso ^{55,245}.

Há risco aumentado de desenvolver obstrução do fluxo aéreo em fumantes de *Cannabis* e tabaco em comparação com não fumantes, sugerindo-se efeito sinérgico do tabagismo e da maconha no desenvolvimento da DPOC. No entanto, apenas o tabaco ou a *Cannabis* podem estar envolvidos ⁷⁶.

A falta de consistente associação epidemiológica sugere que o fumo regular de *Cannabis* pode ser fator de risco menos significativo para o desenvolvimento da DPOC que o tabagismo. São necessários novos estudos para separar claramente os efeitos do seu consumo a partir do tabagismo sobre os riscos de doença pulmonar e suas exacerbações, assim como melhores evidências em relação aos usuários de *Cannabis* pesados ⁵⁵.

A revisão de Tashkin ⁷⁵ concluiu que há falta de evidência entre uso de *Cannabis* e queda da função pulmonar. Pletcher e

colaboradores ²⁴⁶ argumentam contra a ideia de que fumar a droga por si só seja fator de risco para o desenvolvimento da DPOC. Isso é ainda mais suportado pelo estudo de Kempker, Honig e Martin ²⁴⁷, que concluiu que fumar *Cannabis* não estava associado a menor VEF1 depois de ajustar o tabagismo. No entanto, o consumo de *Cannabis* foi associado a uma CVF maior, o que pode ter levado a um VEF1/CVF falsamente inferior.

- **Função pulmonar**

Síntese das evidências: há evidência moderada de associação estatística entre consumo de *Cannabis* e melhora da dinâmica das vias aéreas com o uso agudo, mas não com uso crônico ⁵⁵. Há evidência moderada de associação estatística entre fumar maconha e maior capacidade vital forçada (CVF) ^{55,76}.

As medidas comuns da função pulmonar incluem volumes expiratórios forçados, volumes pulmonares, resistência e condutância das vias aéreas e capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono (DLCO). Os valores da espirometria contêm as medidas dos volumes expiratórios forçados, incluindo o volume expiratório forçado no primeiro segundo; a capacidade vital forçada e a relação VEF1/FVC. O último é uma medida de obstrução do fluxo aéreo quando a espirometria é realizada, após o uso de broncodilatador, sendo utilizado para o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica ²⁴⁴.

Em geral, o uso de *Cannabis* tem sido associado à broncodilatação, entretanto muitos autores concordam que quaisquer benefícios podem ser compensados quando a maconha é fumada regularmente ⁵⁵. Achados atuais não são conclusivos em uma

variedade de medidas da função pulmonar, podendo ser afetados pela qualidade dos estudos, incapacidade de se ajustar a fatores de confundimento importantes, incluindo tabaco e outros medicamentos inalatórios, além de outras exposições ocupacionais e ambientais ⁵⁵.

- **Sintomas respiratórios e bronquite crônica**

Síntese das evidências: há evidências substanciais de associação estatística entre fumar maconha em longo prazo e piora de sintomas respiratórios, tosse, expectoração e sibilância, além de crises mais frequentes de bronquite crônica ⁵⁵. Existe evidência moderada de associação estatística entre cessação do consumo de *Cannabis* e melhora nos sintomas respiratórios ⁵⁵.

Os sintomas respiratórios incluem tosse, expectoração, sibilância e dispneia. A bronquite crônica é definida como produção crônica de expectoração ou tosse produtiva por três meses consecutivos por ano durante pelo menos dois anos consecutivos ²⁵⁰. Trata-se de um diagnóstico clínico e não requer confirmação por espirometria ou evidência de obstrução ao fluxo aéreo.

A bronquite aguda e crônica pode ocorrer como resultado do uso crônico de maconha ^{248,251,252}. Fumar *Cannabis* se associa à dispneia, faringite, rouquidão e exacerbação da asma. Tanto a maconha como o tabaco causam danos brônquicos significativos ²⁵³⁻²⁵⁵.

Polen e colaboradores ²⁵⁶ descobriram que fumantes regulares de maconha tinham mais visitas médicas ambulatoriais por problemas respiratórios do que não fumantes. Não houve efeitos aditivos claros sobre os sintomas respiratórios observados ao fumar, tanto *Cannabis* quanto tabaco. A cessação do consumo de *Cannabis* foi associada à resolução de sintomas de bronquite crônica.

Quadro 10 – Associação de doenças respiratórias e a *Cannabis*.

Evidências substanciais

Piora dos sintomas respiratórios e episódios de bronquite crônica mais frequentes (fumar *Cannabis* por longo período).

Evidências moderadas

Maior capacidade vital forçada (CVF).

Melhoria da dinâmica das vias aéreas com uso agudo, mas não com uso crônico.

Evidências limitadas

Aumento do risco de desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quando controlado para uso de tabaco (consumo ocasional de *Cannabis*).

Evidências insuficientes

Desenvolvimento de asma ou exacerbação da asma.

Internações hospitalares por DPOC.

Fonte: Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine⁵⁵; U.S. National Institute on Drug Abuse (Nida)⁵⁶.

10.16 PSIQUIATRIA

Estudos sugerem que não é incomum indivíduos com distúrbios mentais usarem substâncias ilícitas. Do mesmo modo, não é incomum que indivíduos que abusam ou são dependentes de drogas atendam aos critérios de diagnóstico para distúrbios de saúde

mental ⁵⁵. Em 2014, uma pesquisa norte-americana da Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Samsha) ²⁶¹ revelou que 20,2 milhões de adultos tinham distúrbio de uso de substâncias e, desses indivíduos, 7,9 milhões tinham transtorno mental e transtorno de uso de substâncias. Essa ocorrência também é denominada comorbidade.

10.16.1 Comorbidades no abuso de substâncias

Muitas explicações têm sido propostas para compreender por que há transtornos de saúde mental relacionados à comorbidade por abuso de substâncias. As três hipóteses que têm sido mais exploradas são ^{257,258}:

- **Transtorno de abuso de substâncias**

A doença mental pode ser um fator de risco potencial para o desenvolvimento de um transtorno de abuso de substâncias ⁵⁵.

As pesquisas sugerem que indivíduos que estão em risco de ter um transtorno de saúde mental, ou aqueles que experimentam sintomas subclínicos, podem ser mais propensos do que outros a usar drogas como forma de automedicação ²⁶⁰.

- **Transtornos mentais**

O uso de substâncias pode ser um fator de risco potencial para o desenvolvimento de transtornos mentais ⁵⁵.

Dada a sobreposição nos substratos neuroquímicos associados (por exemplo, dopamina, serotonina), alterações neurobiológicas específicas devido ao uso de drogas podem ter efeitos resultantes nos processos neurais que regulam a saúde mental ^{36,259}.

- **Sobreposição na predisposição de fatores de risco**

Uma sobreposição nos fatores predisponentes de risco (por exemplo, vulnerabilidade genética, ambiente) pode contribuir para o desenvolvimento tanto do abuso de substâncias como de um transtorno de saúde mental ⁵⁵.

Vulnerabilidades genética e ambiental, por exemplo, podem contribuir para o desenvolvimento de abuso de substâncias e transtornos de saúde mental. Estudos sugerem que o desenvolvimento de transtornos de saúde mental e transtornos de abuso de substâncias podem ser resultado sintomático de anormalidades neurobiológicas preexistentes (por exemplo, anormalidades de receptores, modificações epigenéticas etc.) ^{55,258}.

Embora a explicação ainda não seja clara, é razoável supor que a comorbidade entre abuso de substâncias e transtornos de saúde mental ocorra devido à mistura de cenários propostos ^{55,258}. No entanto, com esse contexto em mente, é importante notar que essa questão afeta diretamente a capacidade de determinar a causalidade e/ou direcionalidade em associações entre uso de substâncias e resultados da saúde mental. Essa é uma questão complexa, que certamente merece uma investigação mais aprofundada ^{55,258}.

10.16.2 Transtornos de saúde mental

Síntese das evidências: o uso de *Cannabis* é suscetível a aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia e outras psicoses; o risco é diretamente relacionado à frequência e intensidade do consumo ^{55,56}. Em indivíduos com esquizofrenia, o uso da substância pode estar ligado a um suposto melhor desempenho nas tarefas de aprendizagem e memória ^{55,56}. O consumo de *Cannabis* não parece elevar a probabilidade de desenvolver depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático ^{55,56}. Para indivíduos diagnosticados com transtornos bipolares, o uso diário da droga pode estar associado a sintomas maiores que os de não usuários ^{55,56}. Os usuários pesados de *Cannabis* são mais propensos a relatar pensamentos suicidas que os não usuários, e o consumo regular da substância tende a aumentar o risco de desenvolvimento de transtorno de ansiedade social ^{55,56}.

Há vários estudos associando o uso de maconha ao aumento do risco de transtornos psiquiátricos, incluindo psicose (esquizofrenia), depressão, ansiedade e distúrbios pelo uso de outras substâncias psicoativas ^{55,129}. Contudo, se, e em que medida o consumo de *Cannabis* causa realmente essas condições, nem sempre é fácil determinar ¹²⁹.

A quantidade de droga usada, a idade na época do primeiro uso (experimentação) e a vulnerabilidade genética exercem influência nessa associação ^{55,258,262}. A evidência mais forte, até o momento, diz respeito aos vínculos entre uso da maconha e distúrbios do uso de substâncias e entre uso de maconha e distúrbios psiquiátricos em pessoas com vulnerabilidade genética preexistente ou outra condição vulnerável ^{55,258,262}.

- **Ansiedade**

Síntese das evidências: há evidências limitadas de associação estatística entre uso de *Cannabis* e desenvolvimento de qualquer tipo de transtorno de ansiedade, exceto de ansiedade social ^{55,263,264}. Há evidências moderadas de uma associação estatística entre o uso regular de maconha e o aumento da incidência de transtorno de ansiedade social ^{55,265,266}. Há evidências limitadas de uma associação estatística entre o uso diário da erva e o aumento dos sintomas de ansiedade ^{55,267}.

Os transtornos de ansiedade compartilham características de medo e ansiedade excessivos, que induzem sintomas psicológicos e físicos que podem causar sofrimento significativo ou interferir nas áreas sociais, ocupacionais e outras de funcionamento ²⁶⁷. Para determinado ano, estima-se que 18% da população adulta dos EUA sofrerá de sintomas associados a algum transtorno de ansiedade ²⁶⁸. Dado o papel do sistema endocanabinoide na regulação do humor, é muito relevante explorar a relação entre ansiedade e *Cannabis* ⁵⁵.

Estudos longitudinais examinaram as associações entre uso de maconha, distúrbios de humor e ansiedade e distúrbios de uso da *Cannabis*. Após o ajuste de vários fatores de confundimento, não foi encontrada associação entre a maconha e transtornos de humor e ansiedade ^{264,270}.

As associações significativas encontradas nesses estudos foram o aumento do risco para transtornos de uso de álcool, dependência de nicotina, transtorno de uso de maconha e outros transtornos causados por outras drogas psicoativas ^{264,270}. O uso de *Cannabis* foi correlacionado com uso recente de álcool e cocaína, comportamento sexual de risco e morador de rua ²⁷⁰.

Há necessidade de realizar mais estudos para determinar se a comorbidade psiquiátrica, fatores sociodemográficos ou o uso conjunto de *Cannabis* com álcool e cigarros possui efeitos biológicos ou psicossociais que aumentam o risco de transtorno de ansiedade generalizada ^{55,258}.

Além disso, há evidências limitadas de associação estatística entre uso diário de maconha e aumento dos sintomas de ansiedade, porém tais achados precisam ser replicados em amostras maiores com controles apropriados ^{55,258}.

- **Desenvolvimento de esquizofrenia e outras psicoses**

Síntese das evidências: há evidências substanciais de associação estatística entre uso de *Cannabis* e desenvolvimento de esquizofrenia ou outras psicoses, com maior risco entre usuários frequentes ^{55,271,272}. Evidências sugerem que a prevalência de uso de *Cannabis* entre pessoas com esquizofrenia é geralmente maior do que na população geral ^{55,273}. Há associação mais forte com o uso frequente, sugerindo uma relação dose-resposta entre o uso da droga e o risco de um psicótico ^{55,272}. A relação entre o uso de *Cannabis*, o transtorno do uso de *Cannabis* e as psicoses podem ser multidirecionais e complexas ^{55,129}.

Essas evidências são apoiadas por várias revisões sistemáticas de boa qualidade. A magnitude dessa associação é de moderada a grande e parece ser dose-dependente, podendo ser influenciada por fatores genéticos. Evidências sugerem que a prevalência de uso de *Cannabis* entre esquizofrênicos é maior do que na população geral ^{55,273}.

Estudo recente de Di Forti e colaboradores²⁷⁴ revelou que usuários de *Cannabis* portadores de uma variante específica do gene AKT1 (que codifica uma enzima que afeta a sinalização de dopamina no estriado) correm maior risco de desenvolver psicose. O estriado é uma área do cérebro ativada e inundada com dopamina quando certos estímulos estão presentes. Os autores encontraram risco sete vezes maior de psicose em usuários diários de maconha com essa variante em comparação com aqueles que consumiam com pouca frequência ou não consumiam a droga²⁷⁴.

Caspi e colaboradores²⁷⁵ encontraram aumento do risco de psicose em adultos que usaram maconha na adolescência e tinham variante específica do gene para a catecol O-metiltransferase (COMT), uma enzima que degrada neurotransmissores como dopamina e norepinefrina.

- **Curso dos sintomas de esquizofrenia ou outras psicoses**

Síntese das evidências: há evidências moderadas de que, entre os indivíduos com transtornos psicóticos, existe associação estatística entre uma história de uso de *Cannabis* e melhor desempenho cognitivo⁵⁵. Há evidências limitadas de uma associação estatística entre a *Cannabis* e aumento nos sintomas positivos da esquizofrenia (por exemplo, alucinações) entre indivíduos com transtornos psicóticos⁵⁵. Há evidências moderadas de ausência de associação estatística entre a *Cannabis* e o agravamento dos sintomas negativos da esquizofrenia (por exemplo, afeto embotado) entre indivíduos com transtornos psicóticos⁵⁵.

A maconha piora o curso da doença em pacientes que já tinham diagnóstico de esquizofrenia e pode produzir uma reação

psicótica aguda em pessoas não esquizofrênicas, especialmente em doses elevadas, embora isso desapareça à medida que a droga é eliminada ⁵⁵.

Há evidências limitadas de associação estatística entre uso de *Cannabis* e aumento nos sintomas positivos da esquizofrenia (por exemplo, alucinações) em indivíduos com transtornos psicóticos. Há evidências moderadas de ausência de associação estatística entre uso da maconha e agravamento dos sintomas negativos da esquizofrenia (por exemplo, afeto embotado) em indivíduos com transtornos psicóticos ²⁷⁵.

Histórias de consumo de *Cannabis* estão associadas à melhoria de desempenho estatisticamente significativa nas medidas da função cognitiva em pacientes com perturbações psicóticas ^{277,278}. Contudo, as pesquisas não apoiam a ideia de que a exposição aguda à *Cannabis* melhore o desempenho cognitivo de pacientes com transtornos psicóticos, pois a intoxicação aguda está associada ao desempenho cognitivo prejudicado nos domínios da memória, aprendizagem e atenção ²⁷⁷⁻²⁷⁹.

• **Ideação suicida e suicídio**

Síntese das evidências: há evidências moderadas de associação estatística entre uso de *Cannabis* e aumento da incidência de ideação suicida e tentativas de suicídio, com maior incidência em usuários mais pesados ^{55,272,286}. Há evidências moderadas de associação estatística entre uso da substância e aumento da incidência de suicídios consumados ^{55,272,286}. Evidências relatadas sugerem que qualquer nível de consumo de maconha

está relacionado com aumento da ideação suicida e de tentativas de suicídio, além de maior risco de morte por suicídio ^{55,272,286}. Há substanciais evidências de efeito dose-resposta, com uso pesado de *Cannabis* associado a um maior risco ^{55,272,286}. Há necessidade de novos estudos que discriminem os efeitos do uso agudo e os de uso crônico da droga com a ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídios consumados ⁵⁵.

Estudo realizado por Shalit e colaboradores ²⁸⁷ encontrou diferenças significativas no risco de suicídio. Em homens, qualquer uso de *Cannabis* foi significativamente associado à incidência de suicidalidade em modelos totalmente ajustados (aOR, 1,91; IC 95% = 1,02–3,56), mas não em mulheres (aOR, 1,19; IC 95% = 0,64–2,20).

- **Transtorno bipolar**

Síntese das evidências: há evidências moderadas de associação estatística entre o uso regular de *Cannabis* e aumento dos sintomas de mania e hipomania em indivíduos diagnosticados com transtornos bipolares ^{55,265,266,281}. As evidências sugerem que o uso da maconha modera o transtorno bipolar, o que leva ao aumento tempo de recuperação, recaída e recorrência de fases maníacas ⁵⁵. A *Cannabis* é a droga ilícita mais vulgarmente utilizada por indivíduos com perturbações bipolares ²⁸⁰.

Os transtornos bipolares e relacionados são categorizados por episódios e/ou sintomas de mania, hipomania e depressão ²⁸⁰. Os fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno bipolar não são claros; no entanto, pesquisas sugerem que a estrutura cerebral, a genética e a história familiar podem contribuir para seu surgimento ²⁸².

- **Transtorno de estresse pós-traumático**

Síntese das evidências: não há evidências que sustentem ou refutem uma associação estatística entre a *Cannabis* e o desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático ⁵⁵. Há evidências limitadas de associação estatística entre uso da droga e aumento da gravidade dos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático em indivíduos com esse tipo de transtorno ^{55,288}.

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) enquadra-se nos transtornos mais amplos relacionados a trauma e estresse, categorizados pelo DSM-V ²⁸⁹.

Os critérios diagnósticos de TEPT incluem exposição a um evento traumático (por exemplo, ameaça de morte, ferimento grave ou violência sexual) e sintomas de sofrimento psicológico que ocorrem como resultado dessa exposição (por exemplo, sintomas de intrusão, como memórias angustiantes); evitação de estímulos que estão associados com o evento traumático; alterações negativas no humor e cognição; alterações na excitação e reatividade associadas ao evento traumático; comprometimento funcional ^{268,289}.

- **Transtornos depressivos**

Síntese das evidências: há evidências moderadas de associação estatística entre uso de *Cannabis* e um pequeno aumento do risco de desenvolvimento de transtornos depressivos, que aumenta com a frequência de uso ⁵⁵. Não há evidências que sustentem ou refutem uma associação estatística entre a maconha e mudanças no curso ou na sintomatologia dos transtornos depressivos ⁵⁵.

Essa evidência é apoiada pela revisão sistemática de Lev-Ran e colaboradores ²⁸³, que incluiu dez estudos longitudinais, com tamanhos amostrais entre 700 e 45 mil. Há fortes evidências para apoiar a conclusão de que existe uma associação entre a maconha e um pequeno aumento do risco (OR= 1,17) do desenvolvimento de transtornos depressivos, o que sobe conforme a frequência de uso (OR= 1,62). A possível relação entre consumo pesado de *Cannabis* e desenvolvimento de sintomas ou transtornos depressivos precisa ser mais explorada ^{55,283}.

Dado que estas relações são associativas e não necessariamente causais, é importante notar possíveis explicações alternativas para os achados mistos ⁵⁵. Por exemplo, foi documentada na literatura científica uma associação inversa entre o uso de *Cannabis* e transtornos depressivos, e essa relação pode ser bidirecional ^{284,285}. Esse cenário complexo é consistente tanto com os papéis protetores conhecidos do sistema endocanabinoide no controle do humor e do afeto, quanto com a propensão dos receptores canabinoides de serem submetidos à dessensibilização após ativação prolongada ⁵⁵.

Quadro 11 – Associação de transtornos psiquiátricos e a *Cannabis*.

Transtornos psiquiátricos associados ao uso de maconha	
Distúrbio bipolar	Transtorno de ansiedade social
Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos	Transtorno de estresse pós-traumático
Ideação, tentativa e suicídio consumado	Transtornos depressivos

Fonte: Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine ⁵⁵; U.S. National Institute on Drug Abuse (Nida) ⁵⁶.

10.17 UROLOGIA

Síntese das evidências: há evidências limitadas sobre o impacto da *Cannabis* na função sexual masculina⁵⁶. O uso frequente da substância está associado ao maior número de parceiros sexuais, tanto para homens como para mulheres, e a dificuldades na capacidade dos homens para atingir o orgasmo²⁹⁰.

O impacto do uso de *Cannabis* na função sexual tem sido estudado *in vitro* e *in vivo* e permanece incompletamente compreendido²⁹¹. Shamloul e Bella²⁹¹ revisaram o impacto paradoxal da *Cannabis* na saúde sexual masculina, destacando estudos sobre os receptores canabinoides cavernosos e do sistema nervoso central, que foram vistos como tendo efeito conflitante na função erétil. Ensaios clínicos em humanos também sugeriram efeitos variados da *Cannabis* na função erétil, prazer e satisfação sexual, duração da relação sexual e desejo.

O consumo diário de *Cannabis* foi associado ao relato de diagnóstico de infecção sexualmente transmissível em mulheres, mas não em homens⁵⁵. A frequência de uso da droga não foi relacionada a problemas sexuais em mulheres, mas o consumo diário *versus* não uso foi associado ao aumento do número de homens incapazes de atingir o orgasmo ou atingindo o orgasmo muito rapidamente ou muito lentamente²⁹⁰.

São necessários mais estudos utilizando instrumentos validados para avaliar os efeitos da *Cannabis* na disfunção erétil, dado seu crescente uso e descriminalização nos Estados Unidos e no mundo²⁹¹.

11. EFEITOS TERAPÊUTICOS DA *CANNABIS* E DOS CANABINOIDES

Síntese das evidências: há evidências conclusivas de eficácia terapêutica da *Cannabis* como analgésico para dor crônica, antiemético em pacientes submetidos a quimioterapia e na espasticidade referida pelo paciente na esclerose múltipla⁵⁵. Há evidências moderadas de sua eficácia terapêutica nos distúrbios de sono, de curto prazo, na apneia obstrutiva do sono, fibromialgia, dor crônica e na esclerose múltipla⁵⁵. Há evidências limitadas da eficácia terapêutica para síndrome de Tourette, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade social, espasticidade reportada pelo médico na esclerose múltipla e na inapetência e perda ponderal na SIDA/AIDS⁵⁵.

A *Cannabis sativa* tem uma longa história como planta medicinal, provavelmente há mais de dois milênios, tendo permanecido disponível como medicamento licenciado nos EUA por cerca de um século, antes de a Associação Médica Americana retirá-lo da 12ª edição da Farmacopeia²⁹². Em 1985, empresas farmacêuticas receberam aprovação para começar a desenvolver preparações de Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) – Dronabinol e Nabilona – para uso terapêutico e, como resultado, os canabinoides foram reintroduzidos no arsenal de prestadores de serviços de saúde dispostos²⁹³.

O renovado interesse nos efeitos terapêuticos da maconha emana do movimento que começou há vinte anos para disponibilizá-la como medicamento para pacientes com uma variedade de condições⁵⁶. Em 1996 o Arizona e a Califórnia aprovaram pela primeira vez a legislação sobre a *Cannabis* medicinal. Duas décadas

depois, em 2016, 28 estados americanos e o Distrito de Colúmbia haviam legalizado o uso medicinal, enquanto 8 estados legalizaram ambos, uso medicinal e recreacional, e outros 16 permitiram acesso limitado a produtos com baixa concentração de THC ²⁹⁴.

As potenciais propriedades medicinais da maconha e seus componentes têm sido objeto de pesquisa e debate acalorado há décadas. O próprio THC demonstrou benefícios médicos em formulações específicas ⁵⁶. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou medicamentos baseados em THC, prescritos em forma de comprimidos para o tratamento de náuseas em pacientes submetidos à quimioterapia contra o câncer e para estimular o apetite em pacientes com síndrome consumptiva devido a HIV/AIDS ⁵⁶.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) passou a considerar, com a Resolução RDC nº 17/2015 ²⁹⁵, a *Cannabis sativa* como planta medicinal, retirando-a de uma lista de substâncias proibidas, e publicou resolução que autoriza a prescrição e importação de medicamentos com THC, além de ter liberado o registro e a importação de Mevatyl, composto por THC e canabidiol, indicado para espasticidade ²⁹⁵.

Além disso, vários medicamentos à base de maconha têm sido aprovados, ou estão sendo submetidos a ensaios clínicos no Reino Unido, Canadá e outros países europeus, para o tratamento da espasticidade e dor neuropática da esclerose múltipla, combinando THC com outra substância química encontrada na maconha, chamada canabidiol (CBD) ^{55,56}. A CBD não possui as propriedades gratificantes do THC e alguns relatórios indicam que pode ser promissora para o tratamento de distúrbios convulsivos, entre outras condições ^{55,56}.

Quadro 12 – Evidências sobre a eficácia terapêutica de *Cannabis* e canabinoides com referências dos principais estudos.

Evidências conclusivas	
Indicação clínica	Forma/apresentação
Dor crônica em adultos ^{55,296-299}	<i>Cannabis</i>
Espasticidade reportada pelo paciente na esclerose múltipla ^{293,302-304}	Canabinoides orais
Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ^{55,293,299-301}	Canabinoides orais
Evidências moderadas	
Indicação clínica	Forma/apresentação
Distúrbio do sono de curto prazo: apneia obstrutiva do sono, fibromialgia, dor crônica, esclerose múltipla ^{55,296,332}	Canabinoides (nabiximol)
Evidências limitadas	
Indicação clínica	Forma/apresentação
Ansiedade para falar em público, no transtorno de ansiedade social ^{55,296}	Canabidiol
Após lesão por trauma cerebral ou hemorragia intracraniana ^{55,326,327}	<i>Cannabis</i>
Aumento do apetite e perda de peso associada com HIV/AIDS ^{55,305,306}	<i>Cannabis</i> , canabinoides orais
Demência ^{55,322-324}	THC em cápsulas
Espasticidade reportada pelo médico na esclerose múltipla ^{55,293,302-304}	Canabinoides orais
Glaucoma ^{55,296,325}	Canabinoides orais

Síndrome de Tourette	THC em cápsulas
Sintomas depressivos em indivíduos com dor crônica ou esclerose múltipla ^{55,296}	Canabinoides orais
Transtorno de estresse pós-traumático ^{55,333-335}	Nabilona

Fonte: Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine ⁵⁵; U.S. National Institute on Drug Abuse (Nida) ⁵⁶.

Quadro 13 – Evidências insuficientes ou ausentes sobre a eficácia terapêutica de *Cannabis* e canabinoides com referências dos principais estudos.

Evidências ausentes ou insuficientes	
Câncer, incluindo gliomas ^{55,308}	Esquizofrenia e outras psicoses ^{55,296,336}
Coreia e sintomas neuropsiquiátricos associados à doença de Huntington ^{55,308}	Síndrome anorexia-caquexia associada ao câncer e anorexia nervosa ^{55,164,307}
Distonia ^{55,302,319-321}	Síndrome do colón irritável ^{55,309}
Epilepsia* ^{55,310-313}	Sintomas do sistema motor associados à discinesia induzida por levodopa ^{55,316-318}
Esclerose lateral amiotrófica ^{55,314,315}	Sintomas do sistema motor associados à doença de Parkinson ^{55,316-318}
Espasticidade em paralisia por lesão da medula espinhal ^{55,293,302-304}	Tratamento de drogadição a outras substâncias psicoativas ^{55,328-331}

Fonte: Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine ⁵⁵; U.S. National Institute on Drug Abuse (NIDA) ⁵⁶.

* Epilepsia: Síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut comentadas em destaque a seguir.

Os pesquisadores geralmente consideram medicamentos que usam produtos químicos purificados derivados ou baseados na planta de maconha como mais promissores terapeuticamente do que o uso de toda a planta de maconha ou seus extratos brutos⁵⁶.

O desenvolvimento de fitoterápicos a partir da *Cannabis* representa um grande desafio, pois a planta pode conter centenas de produtos químicos ativos desconhecidos e pode ser difícil desenvolver um produto com doses precisas e consistentes⁵⁶.

Esforços estão em andamento para desenvolver fármacos direcionados que sejam agonistas ou antagonistas dos receptores canabinoides ou que modulem a produção e degradação dos endocanabinoides, embora tais intervenções ainda não tenham demonstrado segurança ou eficácia. No entanto, espera-se que esses agentes terapêuticos estejam disponíveis no futuro⁵⁶.

O uso de maconha como medicamento também apresenta outros problemas, como os efeitos adversos à saúde do fumo de maconha e o comprometimento cognitivo induzido pelo THC. No entanto, um número crescente de estados norte-americanos legalizou a distribuição de maconha ou seus extratos para pacientes em muitas condições médicas⁵⁶.

Uma preocupação adicional com a maconha medicinal é que pouco se sabe sobre o impacto em longo prazo de seu uso por pessoas com vulnerabilidades relacionadas com a saúde e/ou a idade – como idosos ou pessoas com câncer, AIDS, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla ou outras doenças neurodegenerativas⁵⁶. Outras pesquisas serão necessárias para determinar se pessoas cuja saúde foi comprometida pela doença ou por seu

tratamento (por exemplo, quimioterapia) correm maior risco de desfechos adversos para a saúde decorrentes do uso de maconha⁵⁶.

- **Epilepsia: síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut**

Síntese das evidências: evidências científicas sobre o potencial de eficácia antiepiléptico dos canabinoides alcançaram um ponto de inflexão nos últimos doze meses, com a realização de três estudos de alta qualidade com terapia adjuvante controlada por placebo de um produto de CBD purificado em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut³³⁷⁻³⁴⁰.

Nesses estudos, o CBD foi superior ao placebo na redução da frequência de convulsões (tônico-clônicas, tônicas, clônicas e atônicas) em pacientes com síndrome de Dravet, e na frequência de convulsões em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Pela primeira vez, há agora evidências de classe 1 de que o uso adjunto de CBD melhora o controle das convulsões em pacientes com síndromes epilépticas específicas³³⁷.

Com base nas informações atualmente disponíveis, no entanto, ainda não está claro se o melhor controle das convulsões descrito nesses estudos estava relacionado à ação direta do CBD, ou se foi mediado por interações com medicações concomitantes, particularmente um aumento acentuado nos níveis plasmáticos de N-desmetil clobazam metabólito ativo do clobazam³³⁷.

A clarificação da contribuição relativa do CBD para melhorar os resultados das convulsões requer uma reavaliação dos dados dos ensaios para o subgrupo de pacientes não medicados com o clobazam, ou a realização de estudos adicionais que controlem o efeito de fatores de confundimento dessa interação³³⁷.

12. TRATAMENTO PARA INTERRUPTÃO DO USO DA MACONHA

Síntese das evidências: há evidências de que fumantes de maconha possam se beneficiar de tratamentos à base de terapia cognitivo-comportamental (TCC), uma técnica utilizada com sucesso no tratamento de outras dependências, por exemplo, tabagismo^{56,341}. Há evidências incompletas para todas as farmacoterapias investigadas e, para muitos desfechos, a qualidade das evidências foi baixa ou muito baixa³⁴¹. Os medicamentos antidepressivos do grupo ISRS, bupropiona e bupiriona não demonstraram ser eficazes no tratamento da dependência de *Cannabis*³⁴¹. As formulações de THC são consideradas experimentais, com alguns efeitos positivos sobre os sintomas de abstinência e fissura³⁴¹.

Os transtornos do uso de maconha são muito semelhantes a outros distúrbios do uso de substâncias, embora os resultados clínicos de longo prazo possam ser menos graves. Em média, adultos que procuram tratamento usam maconha quase todos os dias há mais de dez anos e tentaram parar o uso por mais de seis vezes⁵⁶.

É importante considerar que usuários com transtornos pelo consumo de maconha, especialmente adolescentes, muitas vezes também sofrem de outros transtornos psiquiátricos, podendo ainda usar ou ser dependentes de outras substâncias psicoativas, como tabaco, cocaína ou álcool^{56,342}.

Há evidências que sugerem que o tratamento eficaz de transtornos de saúde mental com medicamentos e terapias com-

portamentais pode ajudar a reduzir o uso de maconha, particularmente nos envolvidos com uso intensivo e naqueles com transtornos mentais mais crônicos. Os seguintes tratamentos comportamentais têm se mostrado promissores: terapia cognitivo-comportamental, gerenciamento de contingência e terapia de aprimoramento motivacional ⁵⁶.

No momento, a FDA ainda não aprovou nenhum medicamento para o tratamento do transtorno do uso de maconha, mas a pesquisa é ativa nessa área ⁵⁶.

Como problemas de sono são proeminentes na retirada de maconha, alguns estudos estão examinando a eficácia de medicamentos que ajudam na terapia dos distúrbios do sono, como o zolpidem ou bupiriona, fármaco ansiolítico, e a gabapentina, que podem melhorar o sono e possivelmente a função executiva ⁵⁶.

As direções futuras incluem o estudo de substâncias chamadas moduladores alostéricos, que interagem com receptores canabinoides para inibir os efeitos gratificantes do THC ⁵⁶. Os distúrbios do uso de maconha parecem ser muito similares a outros transtornos por uso de substâncias, embora os resultados clínicos em longo prazo possam ser menos graves. Em média, os adultos que procuram tratamento para os transtornos causados pela maconha a usam quase todos os dias há mais de 10 anos e tentaram parar mais de seis vezes ⁵⁶.

Estudos disponíveis indicam que o tratamento mais eficaz do transtorno de uso de drogas é a base de terapias comportamentais apoiada ou não, conforme o caso, em farmacoterapia. Isto pode ajudar a reduzir o consumo de maconha, particularmente entre

aqueles envolvidos com uso pesado e aqueles com mais transtornos mentais crônicos. Os seguintes tratamentos comportamentais mostraram-se promissores:

- **Gerenciamento de contingência:** abordagem de gerenciamento terapêutico baseada no monitoramento frequente do comportamento-alvo e na provisão (ou remoção) de recompensas positivas tangíveis quando o comportamento-alvo ocorre (ou não) ^{56,347-350}.
- **Terapia cognitivo-comportamental:** forma de psicoterapia que ensina às pessoas estratégias para identificar, desenvolver habilidades e corrigir comportamentos problemáticos, a fim de aumentar o autocontrole, interromper o uso de drogas e abordar uma série de outros problemas que frequentemente ocorrem e atuam como gatilhos para o uso continuado da droga ^{56,343-346}.
- **Terapia de aprimoramento motivacional:** forma sistemática de intervenção projetada para produzir uma mudança rápida e motivada internamente; a terapia não tenta tratar a pessoa, mas sim mobilizar seus próprios recursos internos para mudança e engajamento no tratamento ^{56,351,352}.

O uso de *Cannabis* é relativamente comum e difundido em todo o mundo, e a demanda de usuários dessa droga para tratamento vem aumentando na maioria das regiões do mundo. Os movimentos em alguns países para descriminalizar ou legalizar o uso de *Cannabis* provavelmente resultarão na continuação dessa tendência. Atualmente não existem medicamentos específicos para o tratamento do consumo de *Cannabis* ³⁴¹.

Revisão sistemática Cochrane ³⁴¹ com metanálise avaliou 21 ensaios randomizados envolvendo 909 participantes. A qualidade da evidência para muitos dos resultados nessa revisão foi baixa ou muito baixa, em razão do pequeno número de estudos selecionados e de participantes. Houve alguma inconsistência nos desfechos, e risco de viés devido aos participantes do estudo desistirem do tratamento.

Os autores ³⁴¹ da revisão concluíram que:

1. Há evidências incompletas para todas as farmacoterapias investigadas e, para muitos desfechos, a qualidade das evidências foi baixa ou muito baixa;
2. Os resultados indicam que antidepressivos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos de ação mista, bupropiona, buspirona e atomoxetina são provavelmente de pouco valor no tratamento da dependência de *Cannabis*;
3. Dada a evidência limitada de eficácia, as preparações de THC devem ser consideradas ainda experimentais, com alguns efeitos positivos sobre os sintomas de abstinência e fissura. A base de evidências para o anticonvulsivante gabapentina, ocitocina e N-acetilcisteína é fraca, mas esses medicamentos também merecem uma investigação mais aprofundada.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adolescência é a fase de transição em que são preparados os pilares para a entrada na fase adulta e representa uma oportunidade para a intervenção de políticas públicas que possam melhorar os desfechos de saúde, e consolidar a saúde de modo a perdurar durante a vida, o que não é só desejável, mas possível no horizonte das boas práticas de saúde.

Para municiar quem legisla e quem executa as políticas públicas de saúde, precisamos de mais pesquisas para determinar a frequência específica de uso e o nível de segurança de doses de THC ou THC/CBD que possam ser consideradas para adultos. Será também necessário determinar em que idade o uso de *Cannabis* não está mais ou menos associado a danos neurocognitivos significativos (por exemplo, sabemos que o uso antes dos 18 anos está associado a maiores déficits neurocognitivos, mas não está claro se o limite de idade deve se definir em 21 ou próximo dos 25 anos, quando o neurodesenvolvimento significativo da matéria cinzenta estiver completo).

Estima-se que, com a legalização que vem ocorrendo em diversos países, o custo da *Cannabis* diminua e o consumo suba, como já documentado em um estudo, que constatou redução no risco percebido de uso de *Cannabis* entre os jovens.

Ademais, serão necessárias pesquisas adicionais para ajudar a determinar o impacto da legalização da maconha ou outras decisões políticas sobre padrões de uso, idade de início e necessidades de tratamento. Com o acesso mais fácil à *Cannabis*, é

particularmente crítico educar o público sobre os potenciais efeitos à saúde do uso agudo e regular relacionados à juventude.

É imperativo que a comunidade científica aumente a disseminação e a comunicação de resultados de pesquisas relacionadas à maconha com os legisladores e gestores, a fim de influenciar decisões críticas sobre limites de idade legal, aplicação de leis de menores, decisões de potência da droga (por exemplo, relação THC *versus* distribuição de recursos para prevenção e tratamento à medida que os governos começam a considerar a legalização da maconha).

Esta pode ser uma oportunidade rara para ajudar a desenvolver políticas que possam melhorar os resultados da saúde pública em relação ao controle da maconha, seja qual for a decisão tomada pelo Estado brasileiro.

As maiores lições que a comunidade científica pode compartilhar neste momento, muitas delas aprendidas com o exitoso programa nacional de controle do tabagismo, são que precisamos investir recursos para retardar o início do consumo de *Cannabis* após o período sensível de maturação significativa do sistema nervoso, ou seja, próximo dos 25 anos. Além disso, devemos lutar para que os recursos para prevenção, triagem e intervenção precoce para usuários regulares de maconha (especialmente visando os jovens) sejam aumentados e, finalmente, investir em mais pesquisas sobre o impacto dos componentes da maconha e dosagem no risco de dependência e neurocognição (ou seja, acompanhamento de

evidências preliminares de que níveis mais altos de CBD e limitação do teor de THC podem reduzir o impacto na saúde pública do consumo de *Cannabis*).

A fim de otimizar o desenvolvimento neuronal e reduzir a prevalência de transtornos por uso de *Cannabis*, intervenções validadas empiricamente destinadas a reduzir e prevenir o uso da droga por jovens precisam ser consistentemente implementadas para minimizar o impacto do uso regular de *Cannabis* no cérebro em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Li H. An archaeological and historical account of *Cannabis* in China. *Economic Botany*. 1974;28:437-48.
2. Maconha [Internet]. São Paulo: Unifesp; [acesso 20 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Hj9hkT>
3. U.S. National Institute on Drug Abuse. Drug Facts: What is marijuana? [Internet]. Rockville, MD: Nida; 2017 [acesso 20 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1Gr2dND>
4. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, ElSohly MA. Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci* [Internet]. 2010 [acesso 20 jan 2019];55:1209-17. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x
5. U.S. Department of Justice. Drug Enforcement Administration Drug. Marijuana/cannabis. In: U.S. Department of Justice. Drug Enforcement Administration Drug. Drugs of Abuse: a DEA resource guide [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Justice; 2017 [acesso 20 jan 2019]. p. 74-77. Disponível: <https://bit.ly/2EZ6IAN>
6. Morean ME, Lipshie N, Josephson M, Foster DW. Predictors of adult e-cigarette users vaporizing cannabis using e-cigarettes and vape-pens. *Subst Use Misuse* [Internet]. 2017 [acesso 20 jan 2019];52(8):974-81. DOI: 10.1080/10826084.2016.1268162
7. United Nations. Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015. Vienna: UN; 2015 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1QY97NU>
8. Laranjeira R, supervisor. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (Lenad) – 2012 [Internet]. São Paulo: INPAD; 2014 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1C2evDy>
9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
10. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 2009;26(2):91-108.
11. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette

- smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(2):494-502.
12. Wei B, Alwis KU, Li Z, Wang L, Valentin-Blasini L, Sosnoff CS et al. Urinary concentrations of PAH and VOC metabolites in marijuana users. *Environ Int* [acesso 20 jan 2019]. 2016;88:1-8. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.003.
 13. Maertens RM, White PA, Rickert W, Levasseur G, Douglas GR, Bellier PV et al. The genotoxicity of mainstream and sidestream marijuana and tobacco smoke condensates. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(8):1406-14.
 14. Easterfield TH. Cannabinol: part 1. *J Chem Soc*. 1899;75:20-36.
 15. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2012 [acesso 20 jan 2019];2(6):241-54. DOI: 10.1177/2045125312457586
 16. Radwan MM, El-Sohly MA, Slade D, Ahmed SA, Khan IA, Ross SA. Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *J. Nat. Prod*. 2009 [acesso 11 jan 2019];72:906-11. Disponível: <https://bit.ly/2AEsg4s>
 17. Rohrich J, Schimmel I, Zorntlein S, Becker J, Drobnik S, Kaufmann T et al. Concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in blood and urine after passive exposure to cannabis smoke in a coffee shop. *J Anal Toxicol*. 2010;34(4):196-203.
 18. Holitzki H, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. Health effects of exposure to second- and third-hand marijuana smoke: a systematic review. *CMAJ Open* [Internet]. 2017 [acesso 11 jan 2019];5(4):E814-22. DOI: 10.9778/cmajo.20170112
 19. Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, Narayan S, Nabavizadeh P, Le S et al. One minute of marijuana secondhand smoke exposure substantially impairs vascular endothelial function. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 [acesso 14 jan 2019];5(8):e003858. DOI: 10.1161/JAHA.116.003858
 20. Brasil. Lei nº 12.546, de 14 de fevereiro de 2011. Institui o Regime Especial de Reintegração de Valores Tributários para as Empresas Exportadoras (Reintegra); dispõe sobre a redução do Imposto sobre Produtos Industrializados (IPI) à indústria automotiva; altera a incidência das contribuições previdenciárias devidas pelas empresas que menciona; altera as Leis nº 11.774, de 17 de setembro de 2008, nº 11.033, de 21 de dezembro de 2004, nº 11.196, de 21 de novembro de 2005, nº 10.865, de 30 de abril de 2004, nº 11.508, de

20 de julho de 2007, nº 7.291, de 19 de dezembro de 1984, nº 11.491, de 20 de junho de 2007, nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e nº 9.294, de 15 de julho de 1996, e a Medida Provisória nº 2.199-14, de 24 de agosto de 2001; revoga o art. 1º da Lei nº 11.529, de 22 de outubro de 2007, e o art. 6º do Decreto-Lei nº 1.593, de 21 de dezembro de 1977, nos termos que especifica; e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília, 15 dez 2011 [acesso 9 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2H4ouWa>

21. Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R et al. Nonsmoker exposure to secondhand cannabis smoke. I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2015 [acesso 20 fev 2019];39(1):1-12. DOI: 10.1093/jat/bku116
22. Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R et al. (2015) Nonsmoker exposure to secondhand cannabis smoke. III. Oral fluid and blood drug concentrations and corresponding subjective effects. *J Anal Toxicol*. 39(7):497-509.
23. Herrmann ES, Cone EJ, Mitchell JM, Bigelow GE, LoDico C, Flegel R et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke II: effect of room ventilation on the physiological, subjective, and behavioral/cognitive effects. *Drug Alcohol Depend*. 2015;151:194-202.
24. Azofeifa A, Mattson ME, Schauer G, McAfee T, Grant A, Lyerla R. National estimates of marijuana use and related indicators: National Survey on Drug Use and Health, United States, 2002-2014. *MMWR*. 2016;65(11):1-28.
25. Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional cannabis ingestion in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2017;190:142-52. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.005
26. Bui QM, Simpson S, Nordstrom K. Psychiatric and medical management of marijuana intoxication in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2015;16(3):414-7.
27. Gorelick, DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe D, Darwin WD, Kelly DL et al. Tolerance to effects of high-dose oral D9-tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol*. 2013;37(1):11-6.
28. Reis JP, Auer R, Bancks MP, Goff DC, Lewis CE, Pletcher MJ et al. Cumulative lifetime Marijuana use and incident cardiovascular disease in middle age: the

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Public Health*. 2017;107(4):601-6.
29. Mozaffarian DE, Benjamin J, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman SR et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
 30. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 [acesso 11 jan 2019];72(12):1235-42. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1858
 31. United States. National Survey on Drug Use and Health. Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health: detailed tables [Internet]. Rockville, MD: Samhsa; 2015 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2QF30A0>.
 32. Winters KC, Lee C-YS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: association with recent use and age. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):239-247. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.08.005.
 33. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2006 [acesso 20 fev 2019];19(3):233-8. DOI: 10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5
 34. Gorelick DA, Levin KH, Copersino ML, Heishman J, Liu F, Boggs DL et al. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 [acesso 20 fev 2019];123(1-3):141-7. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.11.007
 35. Rotter A, Bayerlein K, Hansbauer M, Weiland J, Sperling W, Kornhuber J et al. CB1 and CB2 receptor expression and promoter methylation in patients with cannabis dependence. *Eur Addict Res* [Internet]. 2013 [20 fev 2019];19(1):13-20. DOI: 10.1159/000338642
 36. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R et al. Effects of Cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiat* [Internet]. 2016 [20 fev 2019];73(3):292-7. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3278
 37. Timberlake DS. A comparison of drug use and dependence between blunt smokers and other cannabis users. *Subst Use Misuse* [Internet]. 2009 [acesso 11 jan 2019];44(3):401-15. DOI: 10.1080/10826080802347651

38. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1994 [acesso 20 fev 2019];2(3):244-68. DOI: 10.1037/1064-1297.2.3.244
39. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF et al. 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* [Internet]. 2011 [acesso 20 fev 2019];115(1-2):120-30. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004
40. Anthony JC. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editores. *cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006. p. 58-105.
41. Morgan CJA, Page E, Schaefer C, Chatten K, Manocha A, Gulati S et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci* [Internet]. 2013 [acesso 20 fev 2019];202(5):381-2. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.121178
42. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-64.
43. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219-27.
44. Budney AJ, Sargent JD, Lee DC. Vaping cannabis (marijuana): parallel concerns to e-cigs? *Addiction*. 2015;110(11):1699-704.
45. Freeman TP, Morgan CJA, Hindocha C, Schafer G, Das RK, Curran HV. Just say "know": how do cannabinoid concentrations influence users' estimates of cannabis potency and the amount they roll in joints? *Addict Abingdon Engl* [Internet]. 2014 [acesso 20 fev 2019];109(10):1686-94. DOI: 10.1111/add.12634
46. van der Pol P, Liebegts N, Brunt T, van Amsterdam J, de Graaf R, Korf DJ et al. Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addict Abingdon Engl* [Internet]. 2014 [acesso 20 fev 2019];109(7):1101-9. DOI: 10.1111/add.12508

47. Secades-Villa R, Garcia-Rodríguez O, Jin CJ, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2015 [20 fev 2019];26(2):135-42. DOI: 10.1016/j.drugpo.2014.07.011
48. Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 [acesso 11 jan 2019];56(2):86-94. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.05.006
49. Panlilio LV, Zanettini C, Barnes C, Solinas M, Goldberg SR. Prior exposure to THC increases the addictive effects of nicotine in rats. *Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 [acesso 11 jan 2019];38(7):1198-208. DOI: 10.1038/npp.2013.16
50. Weinberger AH, Platt J, Goodwin RD. Is cannabis use associated with an increased risk of onset and persistence of alcohol use disorders? A three-year prospective study among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2016 [acesso 11 jan 2019]. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.014
51. Levine A, Huang Y, Drisaldi B, Griffin EA Jr, Pollak DD, Xu S et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* [Internet]. 2011 [acesso 20 fev 2019];3(107):107ra109. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003062
52. Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychol Med*. 2004;34(7):1227-37.
53. United States. National Institute on Drug Abuse. Drug Facts: is marijuana a gateway drug? [Internet]. Bethesda, MD: Nida; 2017 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1QbDwb4>
54. Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Di Chiara G. Behavioral sensitization after repeated exposure to Delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(3):259-66. DOI: 10.1007/s002130100875
55. United States. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research [Internet]. Washington, DC: National Academies Press; 2017 [acesso 12 jan 2013]. DOI: 10.17226/24625

56. United States. National Institute on Drug Abuse. Marijuana report series [Internet]. Bethesda, MD: Nida; 2017 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1QbDwb4>
57. Peyrot I, Garsaud AM, Saint-Cyr I, Quitman O, Sanchez B, Quist D. Cannabis arteritis: a new case report and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):388e391.
58. Desbois AC, Cacoub P. Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(7):996-1005. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.01.002
59. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014 [acesso 14 jan 2019];113(1):187-90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.042
60. Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S et al. Cardiovascular complications of marijuana and related substances: a review. *Cardiol Ther*. 2017;7(1):45-59.
61. Lee C, Moll S. Migratory superficial thrombophlebitis in a cannabis smoker. *Circulation*. 2014;130(2):214-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009935
62. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2015;136(4):894-903.
63. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(10):1811-20.
64. de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CT, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol*. 2015;60(12):1750-5.
65. Huang YH, Zhang ZF, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):15-31.
66. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1829-34.

67. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:897.
68. Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, McGlynn KA, Sidorchuk A. Cannabis use and incidence of testicular cancer: a 42-Year follow-up of Swedish men between 1970 and 2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(11):1644-52.
69. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, Slezak J, Van Den Eeden SK, Chien GW et al. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study. *Urology*. 2015;85(2):388-92.
70. Efrid JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova N et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol*. 2004;68(1):57-69.
71. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 2005;35(3):265-75.
72. Chao C, Jacobson LP, Jenkins FJ, Tashkin DP, Martínez-Maza O, Roth MD et al. Recreational drug use and risk of Kaposi's sarcoma in HIV- and HHV-8-coinfected homosexual men. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(2):149-56.
73. Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH, Olshan AF; Children's Oncology Group (United States). Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(5):663-9.
74. Trivers KF, Mertens AC, Ross JA, Steinbuch M, Olshan AF, Robison LL et al. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(2):110-8.
75. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thoracic Soc* [Internet]. 2013 [acesso 14 jan 2019];10(3):239-47. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201212-127FR
76. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 [acesso 20 fev 2019];35(1):42-7. DOI: 10.1183/09031936.00065009

77. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* [Internet]. 2001 [acesso 14 jan 2019];103(23):2805-9. DOI: 10.1161/01.CIR.103.23.2805
78. Ting JY. Reversible cardiomyopathy associated with acute inhaled marijuana use in a young adult. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(4):432-4.
79. Kaushik M, Alla VM, Madan R, Arouni AJ, Mohiuddin SM. Recurrent stress cardiomyopathy with variable regional involvement: insights into etiopathogenetic mechanisms. *Circulation*. 2011;124(22):e556-7.
80. Caldicott DG, Holmes J, Roberts-Thomson KC, Mahar L. Keep off the grass: marijuana use and acute cardiovascular events. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(5):236-44.
81. Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int*. 2001;124(2-3):200-3.
82. Renaud AM, Cormier Y. Acute effects of marijuana smoking on maximal exercise performance. *Med Sci Sports Exerc*. 1986;18(6):685-9.
83. Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R. Marijuana smoking: cardiovascular effects in man and possible mechanisms. *N Eng J Med*. 1972;287(5):209-12.
84. Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(Suppl 1):214S-223S.
85. Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2016;24(4):158-62.
86. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J; French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A); Working Group on Cannabis Complications. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000638.
87. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(Suppl 1):58S-63S.
88. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(Suppl 1):64S-70S.
89. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S; Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Marijuana use, diet, body mass

- index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *Am J Cardiol.* 2006;98(4):478-84.
90. Ponto LL, O'Leary DS, Koepfel J, Block RI, Watkins GL, Richmond J et al. Effect of acute marijuana on cardiovascular function and central nervous system pharmacokinetics of [(15)O] water: effect in occasional and chronic users. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(7):751-66.
 91. Prakash R, Aronow WS, Warren M, Laverty W, Gottschalk LA. Effects of marijuana and placebo marijuana smoking on hemodynamics in coronary disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):90-5.
 92. Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1(1):99-111.
 93. Reece AS, Norman A, Hulse GK. Cannabis exposure as an interactive cardiovascular risk factor and accelerant of organismal ageing: a longitudinal study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [acesso 20 fev 2019];6:e011891. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011891
 94. Tennstedt D, Saint-Remy A. Cannabis and skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2011;21(1):5-11.
 95. Darling MR, Arendorf TM. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(2):78-81.
 96. Bancks MP, Pletcher MJ, Kertesz SG, Sidney S, Rana JS, Schreiner PJ. Marijuana use and risk of prediabetes and diabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetologia* [Internet]. 2015 [acesso 20 fev 2019];58(12):2736-44. DOI: 10.1007/s00125-015-3740-3
 97. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med.* 2013;126(7):583-9.
 98. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(22):2654-64.
 99. Hayatbakhsh MR, O'Callaghan MJ, Mamun AA, Williams GM, Clavarino A, Najman JM. Cannabis use and obesity and young adults. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010;36(6):350-6.

100. Vidot DC, Prado G, Hlaing WM, Florez HJ, Arheart KL, Messiah SE. Metabolic syndrome among marijuana users in the United States: an analysis of National Health and Nutrition Examination survey data. *Am J Med.* 2016;129(2):173-9.
101. Yankey BN, Strasser S, Okosun IS. A cross-sectional analysis of the association between marijuana and cigarette smoking with metabolic syndrome among adults in the United States. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S89-95.
102. Alshaarawy O, Anthony JC. Cannabis smoking and diabetes mellitus: results from meta-analysis with eight independent replication samples. *Epidemiology.* 2015;26(4):597-600.
103. Malhotra S, Heptulla RA, Homel P, Motaghedhi R. Effect of marijuana use on thyroid function and autoimmunity. *Thyroid* [Internet]. 2017 [acesso 20 fev 2019];27(2):167-73. DOI: 10.1089/thy.2016.0197
104. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):69-75.
105. Gill AJ, Kolson DL. Chronic inflammation and the role for cofactors (hepatitis C, drug abuse, antiretroviral drug toxicity, aging) in HAND persistence. *Current HIV/AIDS Rep.* 2014;11(3):325-35.
106. Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(4):241-9.
107. Jukic AM, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ. Lifestyle and reproductive factors associated with follicular phase length. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(9):1340-7.
108. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology.* 1990;1(3):195-200.
109. Brents LK. Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. *Yale J Biol Med.* 2016;89(2):175-91.
110. Bailey JR, Cunny HC, Paule MG, Slikker W Jr. Fetal disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) during late pregnancy in the rhesus monkey. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987;90(2):315-21.
111. Asch RH, Smith CG. Effects of delta 9-THC, the principal psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *J Reprod Med.* 1986;31(12):1071-81.

112. Rogers MJ, Rajanhally S, Brisbane WG, Ostrowski K, Lendvay TS, Walsh TJ. Relationship between cannabis and male reproductive health: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017;108(3):e131-2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1176
113. Gundersen TD, Jorgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015 [acesso 20 fev 2019];182(6):473-481. DOI: 10.1093/aje/kwv135
114. Shamloul R, Bella AJ. Impact of cannabis use on male sexual health. *J Sex Med*. 2011;8(4):971-5. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02198.x
115. Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, Martins SS, Wall MM, Hasin DS. Trends in marijuana use among pregnant and non-pregnant reproductive-aged women, 2002-2014. *JAMA* [Internet]. 2017 [acesso 20 fev 2019];317(2):207-9. DOI: 10.1001/jama.2016.17383
116. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion 722: marijuana use during pregnancy and lactation [Internet]. Washington, DC: ACOG; 2015 [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2rVXwKd>
117. Villa L. Smoking marijuana while pregnant [Internet]. *Drogabuse.com*. San Diego, CA: AAC; 2018 [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Tlto7z>
118. Villa L. Quitting marijuana while pregnant [Internet]. *Drogabuse.com*. San Diego, CA: AAC; 2018. [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Tlto7z>
119. Volkow ND, Compton WM, Wargo EM. The risks of marijuana use during pregnancy. *JAMA* [Internet]. 2017 [acesso 20 fev 2019];317(2):129-30. DOI: 10.1001/jama.2016.18612
120. Melis MR, Succu S, Mascia MS, Sanna F, Melis T, Castelli MP, Argiolas A. The cannabinoid receptor antagonist SR-141716A induces penile erection in male rats: involvement of paraventricular glutamic acid and nitric oxide. *Neuropharmacology*. 2006;50(2):219-28.
121. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2006 [acesso 20 fev 2019];30(1):24-41. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.005

122. Behnke M, Smith VC, Levy S, Ammerman SD, Gonzalez PK, Ryan SA et al. Prenatal substance abuse: short-and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. 2013;131(3):e1009-24.
123. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 2010;22(3):325-36.
124. Warshak CR, Regan J, Moore B, Magner K, Kritzer S, van Hook J. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *J Perinatol*. 2015;35(12):991-5.
125. Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA. Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem [Internet]*. 2010 [acesso 20 fev 2019];56(9):1442-50. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147876
126. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S et al. Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring. *Cereb Cortex [Internet]*. 2005 [acesso 14 jan 2019];15(12):2013-20. DOI: 10.1093/cercor/bhi076
127. Mereu G, Fà M, Ferraro L, Cagiano R, Antonelli T, Tattoli M et al. Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2003 [14 jan 2019];100(8):4915-20. DOI: 10.1073/pnas.0537849100
128. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(2):161-8.
129. Campolongo P, Trezza V, Cassano T, Gaetani S, Morgese MG, Ubaldi M et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addict Biol [Internet]*. 2007 [acesso 14 jan 2019];12(3-4):485-95. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2007.00074.x
130. Fried PA, Makin JE. Neonatal behavioral correlates of prenatal exposure to marijuana, cigarettes and alcohol in a low risk population. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(1):1-7.
131. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Neurobehavioral profile of healthy full-term newborn infants of adolescent

- mothers. *Early Hum Dev* [Internet]. 2008 [acesso 14 jan 2019];84(5):281-7. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.07.001
132. Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):309-20.
 133. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22(3):325-36.
 134. Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL. Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2015 [acesso 14 jan 2019];47:10-15. DOI: 10.1016/j.ntt.2014.11.003.
 135. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nunez A, Gibson SJ, Christ C et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009986.
 136. Varner MW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR et al., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):113-25.
 137. Leemaqz SY, Dekker GA, McCowan LM, Kenny LC, Myers JE, Simpson NA et al. Maternal marijuana use has independent effects on risk for spontaneous preterm birth but not other common late pregnancy complications. *Reprod Toxicol*. 2016;62:77-86.
 138. Janisse JJ, Bailey BA, Ager J, Sokol RJ. Alcohol, tobacco, cocaine, and marijuana use: relative contributions to preterm delivery and fetal growth restriction. *Subst Abus*. 2014;35(1):60-7.
 139. Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA. Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem*. 2010;56(9):1442-50.
 140. Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG*. 2002;109(1):21-7.
 141. Varner MW, Silver RM, Hogue CJR, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network. Association between

- stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):113-25.
142. Kline J, Hutzler M, Levin B, Stein Z, Susser M, Warburton D. Marijuana and spontaneous abortion of known karyotype. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1991;5(3):320-32.
 143. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med.* 1988;318:347-51.
 144. Frank DA, Bauchner H, Parker S, Huber AM, Kyei-Aboagye K, Cabral H et al. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *J Pediatr.* 1990;117(4):622-6.
 145. van Gelder MM, Donders AR, Devine O, Roeleveld N, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study. Using bayesian models to assess the effects of under-reporting of cannabis use on the association with birth defects, national birth defects prevention study, 1997-2005. *Paediatr Perinat Epidemiol [Internet].* 2014[acesso 20 fev 2019];28(5):424-33. DOI: 10.1111/ppe.12140
 146. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol.* 2004;70(2):59-64.
 147. Fried PA, James DS, Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(5):431-6.
 148. Day NL, Goldschmidt L, Day R, Larkby C, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure, age of marijuana initiation, and the development of psychotic symptoms in young adults. *Psychol Med.* 2015;45(8):1779-87.
 149. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012;34(1):161-7.
 150. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglic P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(7):765-70.
 151. Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology [Internet].* 2011 [acesso 11 jan 2019];214(1):5-15. DOI: 10.1007/s00213-010-1892-x

152. Fried PA, Watkinson B, Gray R. A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(5):299-311.
153. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(1):1-11.
154. Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health Bull N Y Acad Med [Internet].* 2008 [acesso 20 fev 2019];85(6):858-73. DOI: 10.1007/s11524-008-9315-6
155. Martin CE, Longinaker N, Mark K, Chisolm MS, Terplan M. Recent trends in treatment admissions for marijuana use during pregnancy. *J Addict Med [Internet].* 2015 [acesso 14 jan 2019];9(2):99-104. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000095
156. Roberson EK, Patrick WK, Hurwitz EL. Marijuana use and maternal experiences of severe nausea during pregnancy in Hawai'i. *Hawaii J Med Public Health.* 2014;73(9):283-7.
157. Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol [Internet].* 2009 [acesso 20 fev 2019];2009:596149. DOI: 10.1155/2009/596149
158. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurrion E, Mamun AA et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res [Internet].* 2012 [acesso 14 jan 2019];71(2):215-9. DOI: 10.1038/pr.2011.25
159. Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med [Internet].* 1982 [acesso 20 fev 2019];307(13):819-20. DOI: 10.1056/NEJM198209233071311
160. Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM Clinical Protocol #21: guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeed Med.* 2015;10(3):135-41.
161. Abo-Elnazar S, Moaaz M, Ghoneim H, Molokhia T, El-Korany W. Th17/Treg imbalance in opioids and cannabinoids addiction: Relationship to NF-kB activation in CD4+ T cells. *Egypt J Immunol.* 2014;21(2):33-47.

162. Keen L, Turner AD, Callender C, Campbell Jr A. Differential effects of self-reported lifetime marijuana use on interleukin-1 alpha and tumour necrosis factor in African American adults. *J Behav Med.* 2015;38(3):527-34.
163. Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Poudevida S, Abanades S, Pichini S et al. Combined immunomodulating properties of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) and cannabis in humans. *Addiction.* 2007;102(6):931-6.
164. Jatoi A, Yamashita JI, Sloan JA, Novotny PJ, Windschitl HE, Loprinzi CL. Does megestrol acetate down-regulate interleukin-6 in patients with cancer-associated anorexia and weight loss? A north central cancer treatment group investigation. *Support Care Cancer.* 2002;10(1):71-75.
165. Meier MH, Caspi A, Cerdá M, Hancox RJ, Harrington H, Houts R et al. Associations between cannabis use and physical health problems in early midlife: a longitudinal comparison of persistent cannabis vs tobacco users. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(7):731-40.
166. Thames AD, Mahmood Z, Burggren AC, Karimian A, Kuhn TP. Combined effects of HIV and marijuana use on neurocognitive functioning and immune status. *AIDS Care.* 2016;28(5):628-32.
167. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(5):400-11.
168. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, Hebert SJ, McCune JM, Abrams DI. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(11 Suppl):82S-89S.
169. Chao C, Jacobson LP, Tashkin, Martinez-Maza O, Roth MD et al. Recreational drug use and T lymphocyte subpopulations in HIV-uninfected and HIV-infected men. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):165-71.
170. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;42(1):63-71.
171. Brunet L, Moodie EEM, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV/hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):663-70.

172. Liu T, Howell GT, Turner L, Corace K, Garber G, Cooper C. Marijuana use in hepatitis C infection does not affect liver biopsy histology or treatment outcomes. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(7):381-4.
173. Kahn JA, Rudy BJ, Xu J, Secord EA, Kapogiannis BG, Thornton S et al. Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. *Sex Transm Dis*. 2015;42(5):246-52.
174. Muller K, Kazimiroff J, Fatahzadeh M, Smith RV, Wiltz M, Polanco J et al. Oral human papillomavirus infection and oral lesions in HIV-positive and HIV-negative dental patients. *J Infect Dis*. 2015;212(5):760-8.
175. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(10):654-62.
176. Gargani, Y, Bishop P, Denning DW. Too many mouldy joints: marijuana and chronic pulmonary aspergillosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011005.
177. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ et al. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114(1):131-7.
178. Remington TL, Fuller J, Chiu I. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient with diabetes and marijuana use. *Can Med Assoc J*. 2015;187(17):1305-8.
179. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001(1):392-421.
180. Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. *Accid Anal Prev [Internet]*. 2013 [acesso 11 jan 2019];60:254-67. DOI: 10.1016/j.aap.2012.06.017

181. Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem* [Internet]. 2013 [acesso 14 jan 2019];59(3):478-92. DOI: 10.1373/clinchem.2012.194381
182. Lenné MG, Dietze PM, Triggs TJ, Walmsley S, Murphy B, Redman JR. The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand. *Accid Anal Prev*. 2010;42(3):859-66. DOI: 10.1016/j.aap.2009.04.021
183. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 [acesso 11 jan 2019];344:e536. DOI: 10.1136/bmj.e536
184. Aston ER, Merrill JE, McCarthy DM, Metrik J. Risk Factors for driving after and during marijuana use. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77(2):309-16.
185. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73(2):109-119.
186. Lacey, JH, Kelley-Baker T, Berning A, Romano E, Ramirez A, Yao J et al. Drug and alcohol crash risk. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2016.
187. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 2014. 40(6):1509-17.
188. Richer I, Bergeron J. Driving under the influence of cannabis: links with dangerous driving, psychological predictors, and accident involvement. *Accid Anal Prev*. 2009;41(2):299-307.
189. Monte AA, Zane RD, Heard KJ. The implications of marijuana legalization in Colorado. *JAMA*. 2015;313(3):241-2.
190. Brady JE, Li G. Trends in alcohol and other drugs detected in fatally injured drivers in the United States, 1999–2010. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014 [acesso 11 jan 2019];179(6):692-9. DOI: 10.1093/aje/kwt327
191. Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Pierce RS, Gorelick DA et al. Cannabis effects on driving lateral control with and without alcohol. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 [acesso 20 fev 2019];154:25-37. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.06.015

192. European Union. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe: findings from the DRUID project [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2012 [acesso 11 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Rp7yQi>
193. Biecheler MB, Peytavin JF, Sam Group, Facy F, Martineau H. SAM survey on "drugs and fatal accidents": search of substances consumed and comparison between drivers involved under the influence of alcohol or cannabis. *Traffic Inj Prev* [Internet]. 2008 [acesso 20 fev 2019];9(1):11-21. DOI: 10.1080/15389580701737561
194. Liguori A, Gatto CP, Robinson JH. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav Pharmacol* [Internet]. 1998 [acesso 20 fev 2019];9(7):599-609. DOI: 10.1097/00008877-199811000-00015
195. Li M-C, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2012 [acesso 20 fev 2019];34(1):65-72. DOI: 10.1093/epirev/mxr017
196. Compton RP, Berning A. Drug and alcohol crash risk. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2015.
197. Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. A community-based investigation of the association between cannabis use, injuries and accidents. *J Psychopharmacol*. 2006;20(1):5-13.
198. Hoffmann J, Larison C. Drug use, workplace accidents and employee turnover. *J Drug Issues*. 1999;29(2):341-64.
199. Azofeifa A, Mattson ME, Lyerla R. Driving under the influence of alcohol, marijuana, and alcohol and marijuana combined among persons aged 16-25 years – United States, 2002–2014. *MMWR*. 2015;64(48):1325-9.
200. Macdonald S, Hall W, Roman P, Stockwell T, Coghlan M, Nesvaag S. Testing for cannabis in the work-place: a review of the evidence. *Addict Abingdon Engl* [Internet]. 2010 [acesso 20 fev 2019];105(3):408-16. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02808.x
201. Zwerling C, Ryan J, Orav EJ. The efficacy of preemployment drug screening for marijuana and cocaine in predicting employment outcome. *JAMA*. 1990;264(20):2639-43.

202. Rumalla K, Reddy AY, Mittal MK. Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalized patients in the United States. *J Neurol Sci.* 2016;364:191-6.
203. Rumalla K, Reddy AY, Mittal MK. Association of recreational marijuana use with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(2):452-60.
204. Shere A, Goyal H. Cannabis can augment thrombolytic properties of rtPA: intracranial hemorrhage in a heavy cannabis user. *Am J Emerg Med [Internet].* 2017 [acesso 14 jan 2019];35(12):1988.e1-e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.09.049
205. Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN et al. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke.* 2013;44(8):232-9.
206. Phillips MC, Leyden JM, Chong WK, Kleinig T, Czapran P, Lee A et al. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust.* 2011;195(10):610-4.
207. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke: preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;939:413-5.
208. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke.* 2013;44(2):558-63.
209. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Ducros A, Marescaux C et al. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: a variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cerebrov Dis.* 2015;39(1):31-8.
210. Wolff V, Jouanjus E. Strokes are possible complications of cannabinoids use. *Epilepsy Behav [Internet].* 2017 [acesso 14 jan 2019];70(Pt B):355-63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.01.031
211. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke.* 2011;42(6):1778-80.
212. Hemachandra D, McKetin R, Cherbuin N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health [Internet].* 2016 [acesso 14 jan 2019];40(3):226-30. DOI: 10.1111/1753-6405.12477

213. Mozaffarian DE, Benjamin J, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman SR *et al*; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360.
214. Baghaie H, Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Siskind DJ. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and substance abuse. *Addiction*. 2017;112(5):765-79.
215. Shariff JA, Ahluwalia KP, Papapanou PN. Relationship between frequent recreational cannabis (marijuana and hashish) use and periodontitis in adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012. *J Periodontol [Internet]*. 2017 [acesso 14 jan 2019];88(3):273-80. DOI: 10.1902/jop.2016.160370
216. Versteeg PA, Slot DE, van Der Velden U, van Der Weijden GA. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg [Internet]*. 2008 [acesso 14 jan 2019];6(4):315-20. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2008.00301.x
217. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers [Internet]*. 2017 [acesso 20 fev 2019];3:17038. DOI: 10.1038/nrdp.2017.38
218. Shariff JA, Ahluwalia KP, Papapanou PN. Relationship between frequent recreational cannabis (marijuana and hashish) use and periodontitis in adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012. *J Periodontol [Internet]*. 2017 [acesso 20 fev 2019];88(3):273-80. DOI: 10.1902/jop.2016.160370
219. Adolescent brain cognitive development study [Internet]. San Diego, CA: University of California; 2016 [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <http://abcdstudy.org>
220. Batalla A, Bhattacharyya S, Yucel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogue S *et al*. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS ONE [Internet]*. 2013 [acesso 14 fev 2019];8(2):e55821. DOI: 10.1371/journal.pone.0055821
221. Broyd SJ, Van Hell HH, Beale C, Yucel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition: a systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):557-67.

222. Lubman D, Cheetham A, Yucel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2014;148:1-16.
223. Lisdahl, KM, Gilbert ER, Wright NE, Shollenbarger S. Dare to delay? The impacts of adolescent alcohol and marijuana use onset on cognition, brain structure, and function. *Front Psychiatry.* 2013;4(53):1-19.
224. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. O efeito do uso de álcool em estruturas e sistemas cerebrais de adolescentes humanos. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:501-10.
225. World Health Organization. Fact-sheet: adolescent mental health [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [acesso 16 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2T25Y87>
226. United Nations. Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2018: executive summary: conclusion and policy implications [Internet]. Vienna: UN; 2018 [acessado 20 fev 2019] Disponível: <https://bit.ly/2lUa744>
227. Feldstein Ewing SW, McEachern AD, Yezhuvath U, Bryan AD, Hutchison KE, Filbey FM. Integrating brain and behavior: Evaluating adolescents' response to a cannabis intervention. *Psych of Addict Behav.* 2013;27(2):510-25.
228. Filbey FM, McQueeny T, Kadamangudi S, Bice C, Ketcherside A. Combined effects of marijuana and nicotine on memory performance and hippocampal volume. *Behav Brain Res.* 2015;293:46-53.
229. Verrico CD, Gu H, Peterson ML, Sampson AR, Lewis DA. Repeated $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2014 [acesso 20 fev 2019];171(4):416-425. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13030335
230. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2004 [acesso 20 fev 2019];363(9421):1579-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4
231. Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug and Alcohol Depend.* 2010;110(3):247-53.
232. Brook JS, Adams RE, Balka EB, Johnson E. Early adolescent marijuana use: Risks for the transition to young adulthood. *Psychological Medicine.* 2002;32(1):79-91.

233. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):613-9.
234. Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;79(1):11-22.
235. Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa CJ, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*. 2010;40(3):383-98.
236. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, Wood PK, Lynskey MT, Heath AC et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 [acesso 11 jan 2019];72(10):994-1001. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1054
237. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, Irons D, Tuvblad C, Iacono WG et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 [acesso 11 jan 2019];113(5):E500-8. DOI: 10.1073/pnas.1516648113
238. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-64. DOI: 10.1073/pnas.1206820109
239. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;20(5):420-9.
240. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 [acesso 11 jan 2019];111(47):16913-8. DOI: 10.1073/pnas.1415297111
241. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol Oxf Engl* [Internet]. 2012 [acesso 20 fev 2019];26(1):177-88. DOI: 10.1177/0269881111405362
242. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2014 [acesso 14 jan 2019];46(1):65-81. DOI: 10.1007/s12016-013-8374-y

243. World Health Organization. Fact-Sheet: chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: WHO; 2017 [acessado 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Ub0551>
244. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: report 2018 [Internet]. [place unknown]: Gold; 2018 [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2yqLGv9>
245. McInnis AO, Plecas D. Clearing the smoke on cannabis: respiratory effects of cannabis smoking – an update. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse; 2016 [acesso 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1NTocj>
246. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*. 2012;307(2):173-81.
247. Kempker JA, Honig EG, Martin G. The effects of marijuana exposure on respiratory health in US adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:135-41.
248. Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD*. 2012;9:367–374.
249. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018 [Internet]. Auckland, NZ: GAN; 2018 [acesso 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2PWMLyD>
250. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet*. 1965;1(7389):775-9.
251. Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Sears MR. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2015;46:80-7.
252. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):221-8.
253. Macleod J, Robertson R, Copeland L, McKenzie J, Elton R, Reid P. Cannabis, tobacco smoking, and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. *Br J Gen Pract*. 2015;65(631):e89-95.
254. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of

- marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(1):209-16.
255. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollner WM et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* [Internet]. 2009 [14 jan 2019];180(8):814-20. DOI: 10.1503/cmaj.081040
256. Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med* [Internet]. 1993 [acesso 14 jan 2019];158(6):596-601. Disponível: <https://bit.ly/2tKE6G9>
257. United States. National Institute on Drug Abuse. Comorbidity: addiction and other mental illnesses. Bethesda, MD: Nida; 2010 [acesso 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2eiyrNN>
258. European Union. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs: comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe [Internet]. Lisbon: EMCDDA, 2016. [acesso 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2tPi6u>
259. Harris KM, Edlund MJ. Self-medication of mental health problems: new evidence from a national survey. *Health Serv Res.* 2005;40(1):117-34.
260. Hammond CJ, Mayes LC, Potenza MN. Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: treatment implications. *Adolesc Med State Art Rev.* 2014;25(1):15-32.
261. United States. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville, MD: Samhsa; 2015 [acesso 14 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2nbiot7>
262. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot – a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 [acesso 20 fev 2019];5:54. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00054
263. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population – a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry.* 2014;14:136.
264. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Florez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: prospective evidence from a US national longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(4):388-95.

265. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Dis.* 2014;172:211-8.
266. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(3):493-505.
267. Grunberg VA, Cordova KA, Bidwell LC, Ito TA. Can marijuana make it better? Prospective effects of marijuana and temperament on risk for anxiety and depression. *Psychol Addict Behav.* 2015;29(3):590-602.
268. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5^a ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
269. United States. National Institute of Mental Health. Any anxiety disorder among adults [Internet]. Bethesda, MD: NIH; 2017 [acesso 19 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2KqZaJc>
270. Skalisky J, Leickly E, Oluwoye O, McPherson SM, Srebnik D, Roll JM et al. Prevalence and correlates of cannabis use in outpatients with serious mental illness receiving treatment for alcohol use disorders. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 2017 [acesso 20 fev 2019];2(1):133-8. DOI: 10.1089/can.2017.0006
271. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1262-9.
272. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007;370(9584):319-28.
273. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004837.
274. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Koliakou A, Falcone MA, Paparelli A et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 [acesso 14 fev 2019];72(10):811-6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.020
275. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*

- [Internet]. 2005 [acesso 14 jan 2019];57(10):1117-27. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.026
276. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):357-63.
277. González-Pinto A, González-Ortega I, Alberich S, Ruiz de Azúa S, Bernardo M, Bioque M et al. Opposite cannabis-cognition associations in psychotic patients depending on family history. *PLoS One* [Internet]. 2016 [acesso 20 fev 2019];11(8):e0160949. DOI: 10.1371/journal.pone.0160949
278. Yucel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM et al. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull*. 2012; 38: 316-30.
279. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1-8.
280. Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, Barbeito S, Lopez Zurbano S, Ortiz A et al. Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(2):100-10.
281. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Dis*. 2015;171:39-47.
282. United States. National Institute of Mental Health. Bipolar disorder [Internet]. Bethesda, MD: NIH; 2016 [accessado 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1Q92CF6>
283. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 2014;209(3):459-65.
284. Horwood J, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D et al. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 [acesso 20 fev 2019];126(3):369-78. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.06.002

285. Wilkinson AL, Halpern CT, Herring AH. Directions of the relationship between substance use and depressive symptoms from adolescence to young adulthood. *Addict Behav.* 2016;60:64-70.
286. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord.* 2016;195:63-74.
287. Shalit N, Shoval G, Shlosberg D, Feingold D, Lev-Ran S. The association between cannabis use and suicidality among men and women: a population-based longitudinal study. *J Affect Disord.* 2016;205:216-24.
288. Gentes EL, Schry AR, Hicks TA, Clancy CP, Collie CF, Kirby AC et al. Prevalence and correlates of cannabis use in an outpatient VA posttraumatic stress disorder clinic. *Psychol Addict Behav.* 2016;30(3):415-21.
289. American Psychiatric Association. Op. cit.
290. Smith AM, Ferris JA, Simpson JM, Shelley J, Pitts MK, Richters J. Cannabis use and sexual health. *J Sex Med [Internet].* 2010 [acesso 20 fev 2019];7(2 Pt 1):787-93. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01453.x
291. Shamloul R, Bella AJ. Impact of cannabis use on male sexual health. *J Sex Med [Internet].* 2011 [acesso 14 jan 2019];8(4):971-5. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02198.x
292. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1729-43.
293. Grotenhermen F, Muller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29-30):495-501.
294. National Conference of State Legislatures. State medical marijuana laws [Internet]. Washington, DC: NCSL; 2016 [acesso 15 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/1udxSs4>
295. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinoides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde [Internet]. *Diário Oficial da União.* Brasília; 8 maio 2015 [acesso 15 jan 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2KP26P2>

296. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
297. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain*. 2015;16(12):1121-32.
298. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain*. 2015;16(7):616-27.
299. Wilsey BL, Deutsch R, Samara E, Marcotte TD, Barnes AJ, Huestis MA et al. A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. *J Pain Res*. 2016;9:587-98.
300. Smith LA, Azariah F, Lavender TCV, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009464.
301. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD007786.
302. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-63.
303. Zajicek J, Hobart J, Slade A, Mattison P. Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1125-32.
304. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S et al. Sativex® and clinical neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015;262(11):2520-7.
305. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Stoving RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. 2014;47(1):18-23.
306. Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*. 1988;11(1):1-14.

307. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-in-cachexia-study-group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394-400.
308. Rocha FCM, dos Santos Jr JG, Stefano SC, da Silveira DX. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol.* 2014;116(1):11-24.
309. Wong BS, Camilleri M, Eckert D, Carlson P, Ryks M, Burton D et al. Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(4):358-e169.
310. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure.* 2016;35:41-4.
311. Gloss DS, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009270.
312. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-8.
313. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):747-68.
314. Gelinas D, Miller RG, Abood M. A pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (Marinol) treatment for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disorders.* 2002;3(Suppl 2):23-4.
315. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1135-40.
316. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088-92.

317. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001;57(11):2108-11.
318. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004;63(7):1245-50.
319. Zadikoff C, Wadia P, Miyasaki J, Char R, Lang A, So J et al. Cannabinoid, CB1 agonists in cervical dystonia: Failure in a phase IIa randomized controlled trial. *Basal Ganglia*. 2011;1(2):91-95.
320. Uribe Roca M, Micheli F, Viotti R. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. *Movement Disorders*. 2005;20(1):113-115.
321. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2002;17(1):145-9.
322. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007204.
323. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14(1):56-64.
324. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(9):913-9.
325. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE et al. Primary open-angle glaucoma Preferred Practice Pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-111.
326. Di Napoli M, Zha AM, Godoy DA, Masotti L, Schreuder FH, Popa-Wagner A et al. Prior cannabis use is associated with outcome after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(5-6):248-55.
327. Nguyen B, Kim D, Bricker S, Bongard F, Neville A, Putnam B, Smith J et al. Effects of marijuana use on outcomes in traumatic brain injury. *Am Surg*. 2014;80(10):979-83.

328. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Subst Abuse*. 2015;9:33-8.
329. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):281-91.
330. Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD008940.
331. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011;116(1-3):142-50.
332. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *Am J Addict*. 2015;24(7):590-8.
333. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:585-8.
334. Bonn-Miller M. Study of four different potencies of smoked marijuana in 76 veterans with chronic, treatment-resistant PTSD [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2016 [acesso 20 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2tJaV6y>
335. Eades J. Evaluating safety and efficacy of cannabis in participants with chronic posttraumatic stress disorder [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2016 [acesso 20 fev 2019]. Disponível: <https://bit.ly/2Szs2gm>
336. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD004837.
337. Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: hard evidence at last? *J Epilepsy Res* [Internet]. 2017 [acesso 20 fev 2019];7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012
338. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al. Cannabidiol in dravet syndrome study group. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20.

339. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Thiele EA, Benbadis S, Marsh, ED, Joshi C, French J A et al. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE4). *Epilepsia* [Internet]. 2017 [acesso 28 fev 2019];58(Suppl 5): S5-199. p. S55. DOI: 10.1111/epi.13944
340. Zuberi S, Devinsky O, Patel A, Cross JH, Villaneuva V, Wirrell EC et al. Cannabidiol (CBD) significantly decreases drop and total seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Epilepsia* [Internet]. 2017 [acesso 28 fev 2019];58(Suppl 5):S5-199. p. S13. DOI: 10.1111/epi.13944
341. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [acesso 20 fev 2019];1:CD008940. DOI: 10.1002/14651858.CD008940.pub3
342. Diamond G, Panichelli-Mindel SM, Shera D, Dennis M, Tims F, Ungemack J. Psychiatric syndromes in adolescents with marijuana abuse and dependency in outpatient treatment. *J Child Adolesc Subst Abuse* [Internet]. 2006 [acesso 15 jan 2019];15(4):37-54. DOI: 10.1300/J029v15n04_02
343. Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract*. 2007;4(1):4-16.
344. Noar SM, Benac CN, Harris MS. Does tailoring matter? Meta-analytic review of tailored print health behavior changes interventions. *Psychol Bull*. 2007;4:673-93.
345. Prochaska JO, Butterworth S, Redding CA, Burden V, Perrin N, Leo M et al. Initial efficacy of MI, TTM tailoring, and HRI's in multiple behaviors for employee health promotion. *Prev Med*. 2008;46:226-31.
346. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to the addictive behaviors. *Am Psychologist*. 1992;47(9):1102-14.
347. Carey KB, Carey MP. Enhancing the treatment attendance of mentally ill chemical abusers. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1990;21(3):205-9.
348. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg F, Badger G et al. Achieving cocaine abstinence with a behavioral approach. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):763-9.

349. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML, Bigelow GE. A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2001;9(1):14-23.
350. Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(6):1051-61.
351. Walker DD, Roffman RA, Stephens RS, Wakana K, Berghuis J, Kim W. Motivational enhancement therapy for adolescent marijuana users: a preliminary randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(3):628-32.
352. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior.* 2nd ed. New York: Guilford Press; 2002.

A íntegra desta publicação está disponível para download em portal.cfm.org.br

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-87077-65-3



9 788587 077653



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA