



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP
PÓS-GRADUAÇÃO LATU-SENSU EM DEPENDÊNCIA QUÍMICA**

Rodrigo Antonio Godoy Sampaio Fonseca

**O USO DE MACONHA NA ADOLESCÊNCIA PODE CAUSAR
ESQUIZOFRENIA?
AS DIFERENTES ETAPAS DA CONSTRUÇÃO DE UMA RESPOSTA**

Trabalho apresentado no Curso de Especialização à Distância em Dependência Química, da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, como requisito parcial obrigatório para a obtenção do título de especialista.

Orientadora:
Prof^a Dr^a Zila van der Meer Sanchez
Leitora: Vanina Papini Góes Teixeira

**São Paulo – SP
2014**

RESUMO

As manifestações psicóticas concomitantes à intoxicação aguda pela maconha e a coexistência de quadros psicóticos de tipo esquizofrênico com o uso prolongado ou com a dependência a esta droga são situações há muito descritas pela psiquiatria clínica. Entretanto, a existência de uma relação causal entre a exposição à maconha na adolescência e o desenvolvimento de doença esquizofrênica na idade adulta carecia de comprovação científica. Este trabalho percorreu diferentes etapas na aquisição de evidência a respeito desta associação através de uma revisão narrativa da literatura. Estudos de diferentes campos, tais como a epidemiologia, a neurociência e a genética tiveram grande impulso na última década, e contribuíram para a formulação de um modelo etiológico biologicamente plausível. O conhecimento adquirido pode orientar ações de prevenção e contribuir para o debate a respeito das políticas públicas relacionadas a esta droga.

Palavras-chave: Maconha; *cannabis*; adolescência; psicose; esquizofrenia.

1. INTRODUÇÃO

A maconha (*Cannabis sativa*) é a droga ilícita de maior consumo no mundo, sendo na maioria das vezes experimentada pela primeira vez na adolescência (MALONE et al, 2010), seja como fator de inserção entre pares ou como elemento de um rito de passagem.

Seu uso encontra-se difundido de modo crescente nesta faixa etária, chegando a alcançar, em países como os Estados Unidos, uma prevalência superior ao do consumo de tabaco (CHADWICK et al, 2013).

Por outro lado, a adolescência, período de intensas transformações subjetivas, caracteriza-se igualmente pelo desenvolvimento cerebral acentuado, marcado pela reorganização e maturação neuronal, processos sutis de refinamento e plasticidade, suscetíveis às influências ambientais (MACARDLE 2006; MALONE et al, 2010). Também é fundamental ressaltar que é justamente neste período da vida que costumam aparecer as primeiras manifestações clínicas típicas da esquizofrenia.

Os efeitos psicotrópicos da maconha são bastante conhecidos e repertoriados há vários séculos e dentre eles se destacam reações agudas e transitórias de características psicóticas, tais como ideação paranóide, ilusões e alucinações, que, no entanto, na maioria dos casos, não evoluem no sentido da esquizofrenia.

Existe, no entanto, uma parcela não negligenciável de indivíduos esquizofrênicos em cuja história clínica sobressai o relato de experimentação ou uso regular de maconha durante a adolescência (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010).

A associação causal entre o uso de maconha na adolescência e a eclosão de manifestações psicóticas duradouras de tipo esquizofrênico passou a ser estudada de modo mais aprofundado a partir de duas linhas de pesquisa.

A primeira, epidemiológica, foi aberta pelo trabalho seminal, iniciado em 1969, baseado no estudo de coorte de cerca de 50000 indivíduos iniciado no momento de seu alistamento militar na Suécia (ANDREASSON et al, 1987).

A segunda delas, neurocientífica, teve grande desenvolvimento a partir da identificação do Delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) como princípio ativo da cannabis, também na década de 1960 (MECHOULAM et al, 1965), o que permitiu o posterior

mapeamento de seus receptores e a elucidação do sistema endocanabinóide cerebral, bem como das importantes modificações deste durante o período da adolescência (BOSTWICK, 2012).

O presente trabalho visa apresentar de modo sucinto as diferentes etapas conquistadas na aquisição de evidências científicas sobre a associação causal entre uso de maconha e desenvolvimento de esquizofrenia, através do estudo de revisões sistemáticas publicadas nos últimos doze anos.

2. MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura publicada nos últimos 12 anos (de 2002 a 2014), utilizando-se as bases de dados PubMed e SciELO, selecionando artigos de revisão com texto integral disponível, acrescidos de alguns artigos originais citados pelos primeiros. Foram selecionados artigos em língua inglesa e em português, através do uso das palavras-chave: *cannabis*, *cannabis AND psychosis*, *cannabis AND adolescence*, *cannabis*, *psychosis AND adolescence*, *adolescência*, *maconha* e *psicose/esquizofrenia*.

3. DESENVOLVIMENTO

A noção de que a intoxicação pela maconha pode causar episódios psicóticos agudos e produzir exacerbação ou recorrência de sintomas psicóticos pré-existentes, além de estar presente de modo significativo ao longo da evolução de certos quadros psicóticos, atuando como fator pejorativo do curso da doença é bem conhecida na clínica e estabelecida na literatura (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010).

No entanto, a participação da maconha como causa independente no desenvolvimento de psicoses de tipo esquizofrênico carecia de comprovação científica.

3.1. Os estudos epidemiológicos pioneiros

Vários estudos prospectivos de coortes foram realizados e testaram a hipótese do uso da maconha como fator associado ao desenvolvimento de psicose.

O estudo inaugural neste campo foi realizado na Suécia (ANDREASSON et al, 1987), através do acompanhamento de cerca de 50000 jovens a partir de 1969, no momento de seu alistamento militar, o que representava na época mais de 97% da população masculina com idade entre 18 e 20 anos. O uso prévio de maconha foi quantificado neste momento através de auto questionários não anônimos, diferenciando padrões de uso e qualificando de usuários pesados aqueles que haviam consumido a droga por mais de 50 vezes até então. A ocorrência de esquizofrenia foi medida através dos registros de admissão hospitalar para tratamento, bastante completos e integrados, sendo representativos na medida em que mais de 90% das pessoas com esquizofrenia são hospitalizadas ao longo da evolução da doença naquele país (ZAMMIT et al, 2002).

O diagnóstico foi baseado nos critérios da C.I.D. (Classificação Internacional de Doenças) em sua oitava e nona versões, e estabelecido 15 anos após o recrutamento.

Os resultados demonstraram que o uso da maconha na adolescência estava associado a um risco aumentado para o desenvolvimento da esquizofrenia em cerca de duas vezes quando comparado com o grupo de não usuários, sendo evidenciada uma resposta dose-dependente: no grupo dos chamados usuários pesados, este risco encontrava-se multiplicado por 6.7.

Tal índice se manteve estável mesmo após o afastamento de eventuais fatores de confusão, tais como o uso concomitante de outras drogas ou presença de determinados traços de personalidade, em uma análise feita após 27 anos de seguimento (ZAMMIT et al, 2002).

A análise foi repetida num subgrupo de indivíduos que desenvolveu esquizofrenia apenas 5 anos depois do alistamento, afim de testar a hipótese da automedicação (KHANTZIAN, 1985) pela maconha como consequência de manifestações prodrômicas da doença, o que significaria uma inversão na sequência temporal estudada. Os resultados foram, no entanto, similares ao da coorte como um todo (ARSENEAULT et al, 2004).

Os achados do estudo sueco foram posteriormente replicados por diversos outros grupos, na Holanda (VAN OS et al, 2002), Alemanha (HENQUET et al, 2005) e Nova Zelândia, em Dunedin (ARSENEAULT et al, 2002) e em Christchurch (FERGUSON et al, 2005).

Em Christchurch foi estruturado um estudo de coorte acompanhando indivíduos desde o nascimento, e a associação entre transtorno de dependência à maconha (TDM) e a presença de sintomas psicóticos nas idades de 18 e 21 anos foi analisada após o afastamento de vários fatores de confusão, incluindo sintomas psicóticos pré-existentes. Tal controle estatístico foi fundamental para o esclarecimento da sequência temporal, afastando a explicação alternativa de que a psicose esquizofrênica, manifesta de modo ainda discreto durante a adolescência, poderia ser a causa, e não a consequência, de uma dependência à maconha (hipótese da automedicação) (FERGUSON et al, 2005, MALONE et al, 2010).

Os resultados mostraram um risco aumentado em 3,7 vezes para os pacientes preenchendo os critérios diagnósticos de TDM aos 18 anos (mais restritivos do que os de simples uso, ou de "uso pesado"). O mesmo estudo demonstrou que o risco de sintomas psicóticos era 2.3 vezes maior para os indivíduos com TDM aos 21 anos, após controle de vários fatores de confusão (tais como transtorno de ansiedade, filiação a grupos desviantes, exposição a abuso físico ou sexual na infância, dificuldades escolares) e, principalmente, do afastamento dos casos apresentando sintomas psicóticos no controle anterior. Numa revisão posterior, após 25 anos de seguimento, os autores reafirmaram a provável ausência de influência de fatores de confusão e a existência de uma direção da associação no sentido do uso da maconha para os sintomas psicóticos (FERGUSSON et al., 2005).

O estudo de Dunedin constituiu-se de uma coorte de população do nascimento até os 26 anos de idade (96% dos indivíduos acompanhados até esta idade). Sua concepção trazia algumas peculiaridades de grande relevância: contava com dados de auto-relato de sintomas psicóticos na idade de 11 anos, antes de qualquer contato com a maconha e trazia igualmente auto-relatos de uso de maconha obtidos nas idades de 15 e 18 anos. Dispensava o estudo de dados de tratamento psiquiátrico, uma vez que a totalidade do grupo foi avaliada aos 26 anos por meio de uma entrevista padronizada nos moldes diagnósticos do DSM IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), incluindo tanto uma evolução esquizofrênica quanto a ocorrência de transtorno esquizofreniforme, descartando posteriormente os sintomas psicóticos ocorridos na vigência de intoxicação por álcool e drogas.

Os dados colhidos mostraram que indivíduos que utilizaram maconha aos 15 e 18 anos tiveram índices maiores de sintomas psicóticos aos 26 anos quando comparados aos não usuários. Tal achado permaneceu significativo mesmo depois de levados em consideração os casos que apresentaram sintomas psicóticos antes do começo do uso da droga. O efeito se revelou mais intenso com o uso mais precoce. Nesta coorte cerca de 10% dos usuários de maconha aos 15 anos de idade foram diagnosticados com transtorno esquizofreniforme aos 26 anos, enquanto o índice foi de 3% para os não usuários.

Devemos a este estudo mais duas importantes contribuições:

Em primeiro lugar, foi verificado que o uso de maconha aos 15 anos não atuou como preditor de evoluções depressivas aos 26 e o uso de outras drogas ilícitas não levou a manifestações esquizofrênicas para além das verificadas sob o uso de maconha, dados que apontam para o fator de especificidade entre o uso de maconha e o aumento das manifestações esquizofrênicas (o uso de maconha não levando ao aumento de várias manifestações psiquiátricas nem o uso de várias drogas diferentes produzindo um efeito semelhante ao da maconha em termos de desencadeamento de doença esquizofrênica).

Além disto, um significativo efeito de exacerbação foi constatado dentre os usuários de maconha aos 18 anos que tinham manifestado sintomas psicóticos aos 11 anos de idade, apontando para o papel da interação da droga com a predisposição individual (ARSENEAULT et al., 2004; BURNS, 2013).

O uso de maconha durante a adolescência não aparece, à luz dos vários estudos epidemiológicos disponíveis, como condição necessária ou suficiente ao desenvolvimento de psicose. Não é necessária, pois nem todos os adultos com esquizofrenia utilizaram maconha na adolescência, e não é suficiente pois nem todos os adolescentes que usaram maconha desenvolveram a doença na idade adulta. O uso da maconha seria uma causa componente, dentre várias outras, fazendo parte de uma constelação causal levando à esquizofrenia (ARSENEAULT et al., 2004).

Bostwick (2012), citando o estudo conduzido na Austrália (DEGENHARDT et al. 2003), importante pela particularidade de ter estudado oito coortes selecionadas ao nascimento segundo faixas de 5 anos de amplitude, cobrindo 40 anos entre 1940 e 1979, lembra que a hipótese de causalidade direta entre o uso de maconha e a psicose é contraditada pelo fato de que na Austrália, durante as três últimas décadas do século XX, o uso de maconha cresceu de modo significativo, sem que tenha sido verificado um incremento correspondente na prevalência de esquizofrenia.

Em recente revisão (RADHAKRISHNAN et al, 2014), é lembrado que a evidência acumulada a respeito da associação causal entre o uso de maconha e a psicose através dos estudos epidemiológicos foi examinada em cinco revisões sistemáticas (ARSENEAULT et al, 2004; MACLEOD et al 2004; HENQUET et al, 2005; SEMPLE et

al, 2005 e MOORE et al, 2007), tendo sido considerada consistente em quatro destas. O único estudo divergente foi o de MACLEOD et al., posteriormente criticado (MINNOZZI et al, 2010) por ter abordado problemas psicológicos de modo mais amplo (e não apenas a psicose) e não ter realizado uma meta análise.

3.2. Que tipo de associação foi evidenciada por estes estudos, então?

A causalidade é geralmente considerada se os estudos: (1) relatam uma associação entre a exposição e o resultado de modo consistente e com um efeito robusto, (2) mostram um relacionamento dose-resposta entre a exposição e o resultado, (3) demonstram especificidade, (4) mostram que a exposição antecede o resultado e (5) mostram que existe um mecanismo biológico plausível ligando a exposição ao resultado (HENQUET et al., 2005).

Podemos dizer, citando Burns (2013), que dispomos de boa evidência científica, emanada de estudos-chave envolvendo cuidadosas concepções longitudinais, que leva à conclusão de que existe uma relação causal independente entre uso de maconha e manifestação de doença psicótica. Especificamente, essa relação existe com os transtornos do espectro esquizofrênico, restando a ser considerada a questão da plausibilidade.

Existe um plausível mecanismo biológico que poderia explicar o papel etiológico da maconha na psicose e na esquizofrenia?

3.3. O papel do sistema endocanabinóide

A pesquisa neurocientífica acerca da maconha sofreu grande impulso com a identificação de seu principal agente psicotrópico, o Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), em 1965. Seu receptor cerebral (CB1) pode ser identificado, geneticamente determinado e sua distribuição foi mapeada no início dos anos 1990. Posteriormente foram identificados receptores CB2, cuja presença foi registrada inicialmente de modo periférico, sendo mais recentemente identificada também no nível cerebral.

A presença de receptores endógenos para o THC sugeriu a existência de ligantes endógenos para estes receptores (endocanabinóides), que mais tarde foram identificados como sendo a anandamida e o 2-aracidoilglicerol.

Assim sendo, de modo análogo ao que ocorrera com o ópio, o estudo de uma droga de origem vegetal levou à descoberta de um sistema de controle endógeno com um papel central na neurobiologia (BOSTWICK, 2012).

Pesquisas ulteriores caracterizaram o sistema endocanabinóide como sinalizador de desenvolvimento e diferenciação neuronal, tanto no nível celular quanto em termos do estabelecimento de sua rede (D'SOUZA et al., 2009). Estudos em animais mostraram o papel da sinalização endocanabinóide em estágios precoces de desenvolvimento, desde o período gestacional. Em humanos, estudos indicaram que o padrão de expressão dos receptores CB1 encontra-se intensamente aumentado entre a infância e o início da idade adulta em regiões como o córtex frontal, o *striatum* e o hipocampo, sugerindo ainda que o padrão desta alteração seria regional e tempo-específica (MALONE et al., 2010).

Poderíamos sintetizar, citando o mesmo autor, afirmando que:

Embora uma caracterização mais aprofundada do desenvolvimento ontogenético do sistema endocanabinóide durante os diferentes períodos da adolescência seja necessária, o corpo de dados atualmente disponível demonstra claramente que este sistema passa por um desenvolvimento e mudança funcional durante toda a adolescência. Dado o importante papel do sistema endocanabinóide na modulação de múltiplos processos de neurodesenvolvimento, há a possibilidade de que a sinalização endocanabinóide seja um importante modulador da maturação do cérebro adulto. De modo similar ao que foi visto durante o desenvolvimento do início da vida, parece bastante provável que a perturbação da sinalização endocanabinóide normal tenha consequências duradouras na função cerebral adulta. (MALONE et al., 2010)

3.4. Sensibilização à dopamina e efeito dose-resposta

A perturbação do sistema endocabinóide durante o processo de desenvolvimento, provocado de modo exógeno pelo uso da maconha, também terá repercussões em vários outros sistemas de neurotransmissão, principalmente GABA e dopaminérgico. Através de um mecanismo complexo envolvendo estes dois sistemas, o

uso da maconha leva a um aumento da concentração extracelular de dopamina, criando um meio favorável ao processo que vários autores descreveram como "sensibilização à dopamina" (dopamine sensitization) (BURNS, 2013). Tal sensibilização, induzida pelo uso regular da maconha, aumentaria a vulnerabilidade de certos indivíduos até o ponto de eclosão do quadro psicótico de modo completo. Henquet et al. (2008) chamam a atenção para o fato de que o conhecido caráter dose-resposta ligando o uso de maconha ao desencadeamento de doença esquizofrênica, evidenciado pelos estudos epidemiológicos, reforça a hipótese da sensibilização à dopamina.

Podemos citar ainda um fator recente que parece atuar no aspecto dose-resposta: a difusão, a partir do início dos anos 2000, da maconha geneticamente modificada (*sinsemilla*, *skunk*), ou maconha de alta potência, com concentrações de THC muito superiores às encontradas anteriormente (até cerca de 5 vezes) e praticamente isentas de canabidiol, tido como um antagonista dos efeitos psicotogênicos do primeiro. Um estudo sobre o uso de maconha de alta potência e risco de psicose realizado na Inglaterra (DI FORTI et al., 2009) indicou que as apreensões da droga pela polícia em 2008 mostravam uma participação de 70% do mercado para esta nova variedade. Os mesmos autores, estudando um grupo de pacientes apresentando um primeiro episódio psicótico, preenchendo critérios diagnósticos F20-F29 (Esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirantes) e F30-F33 (Transtornos do humor) da C.I.D. X, encontraram, dentre os usuários de maconha, uma escolha pela droga de alta potência em 78% dos casos.

Os argumentos expostos acima não são, no entanto, suficientes para explicar o fato de que apenas uma pequena parcela dos adolescentes expostos à referida perturbação, provocada de modo exógeno pelo uso da maconha, venham a desenvolver sintomas de doença esquizofrênica. Embora exista evidência de que a maconha constitui por si só um fator de risco para a psicose, a imensa maioria de usuários nunca desenvolverá sintomas psicóticos. Deste modo, parece plausível sugerir que alguns indivíduos sejam mais sensíveis aos efeitos psicotogênicos do THC (HENQUET et al., 2008).

3.5. Vulnerabilidade genética à psicose e interação genético-ambiental

Existem duas maneiras de se avaliar a vulnerabilidade (liability) genética à psicose: direta ou indiretamente. O estudo indireto avalia a vulnerabilidade através da utilização de instrumentos como a escala de tendência à psicose e do estudo da história familiar da doença a partir de um dado sujeito (probando) (HENQUET et al., 2005, BURNS 2013).

Caspi et al. (2005) baseados na coorte já estudada em Dunedin por Arseneault et al. (2002), como descrito acima, vieram destacar o fato de que a associação entre a exposição precoce à maconha e a vulnerabilidade à esquizofrenia está relacionada com a genética individual (CHADWICK et al. 2013).

Tal estudo foi o primeiro a mostrar uma evidência direta de interação genético-ambiental (IGA), através de um polimorfismo funcional no gene da enzima catecol-o-metil-transferase (COMT).

A COMT atua como inativador da dopamina, sendo crucial para o catabolismo desta substância no córtex pré-frontal. Esta enzima possui um polimorfismo funcional, determinado por duas variedades de alelo, *valina* (Val), associado a uma alta atividade, e *metionina* (Met), relacionado a uma atividade enzimática de menor intensidade.

O aumento da atividade da COMT associada ao alelo Val pode se traduzir por uma redução da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal, levando a um prejuízo de atenção, memória e funcionamento executivo; com um aumento subsequente da atividade dopaminérgica mesolímbica, que por sua vez está hipoteticamente relacionada com um risco maior de ocorrência de alucinações e delírios (HENQUET et al., 2008).

Caspi et al. (2005) relacionaram a COMT ao risco de desenvolvimento de transtorno esquizofreniforme na idade adulta (26 anos) para aqueles que haviam usado maconha durante a adolescência. O risco para os indivíduos homocigotos para o alelo valina era cerca de dez vezes maior (10.9) quando comparado ao dos não usuários com o mesmo genótipo. O risco para os heterocigotos situava-se em posição intermediária, sendo cerca de três vezes maior, enquanto o risco para aqueles que eram homocigotos para o alelo metionina era praticamente o mesmo (1.1) do que o controle.

3.6. Sensibilização cruzada entre fatores ambientais

Além da interação acima descrita, estudos recentes apontaram para a possibilidade de interação entre diferentes fatores ambientais entre si, concorrendo para o aumento de risco para a psicose.

Um primeiro estudo (HOUSTON et al, 2008) foi realizado, envolvendo o uso de maconha associado à ocorrência de um trauma de infância e manifestações de psicose.

Os autores encontraram uma interação significativa entre a exposição precoce à maconha (antes dos 16 anos) e história de trauma sexual na infância no desenvolvimento de psicose. O trauma sexual aumentava de modo significativo (em cerca de 6 vezes) o risco de desenvolvimento de psicose, mas isto se verificava apenas para os indivíduos com relato de uso de maconha antes dos 16 anos de idade. Nos indivíduos não expostos ao uso adolescente de maconha o trauma, isoladamente, não alterava o percentual de desenvolvimento de psicose (HENQUET et al., 2008).

Estes achados geraram a hipótese de uma sensibilização cruzada entre fatores ambientais, onde a ocorrência de um evento precoce (como um trauma sexual) criaria uma vulnerabilidade, desta vez não genética, mas adquirida, que, de modo análogo ao que ocorre na interação genético-ambiental, acabaria por determinar uma evolução na direção da doença esquizofrênica a partir do contato com o fator exógeno representado pelo uso da maconha na adolescência. Indivíduos previamente vulnerabilizados poderiam, quando expostos de modo repetitivo a um fator de risco ambiental, desenvolver respostas progressivamente mais intensas resultando finalmente numa resposta dopaminérgica alterada de modo duradouro (HENQUET et al., 2008).

3.7. Etiologia com base no modelo de dois eventos

Com base no que foi exposto acima, poderíamos responder à questão sobre o tipo de causa representado pelo uso de maconha na adolescência reafirmando o caráter complexo e multidimensional da etiologia da psicose esquizofrênica. A interação dos diferentes fatores suscetíveis de exercer uma influência etiológica parece obedecer

à lógica da associação, onde a predisposição genética ou um primeiro evento traumático criaria uma vulnerabilidade latente, posteriormente evidenciada pela ação desencadeante de um fator ambiental, seja da ordem de um novo estresse vital ou da influência de um agente exógeno como a maconha e, particularmente, do efeito desta no período de transformações da adolescência.

Este modelo, seguindo a hipótese de uma etiologia em dois eventos ("two-hit etiology") (BAYER et al, 1999), surge então como o plausível mecanismo biológico sobre o qual nossa interrogação se colocava.

4. CONCLUSÃO

O percurso que optamos por fazer privilegiou a articulação das principais linhas de pesquisa sobre a possível existência de uma associação causal entre o consumo de maconha na adolescência e o posterior desenvolvimento de doença esquizofrênica na idade adulta, valorizando as etapas que nos pareceram decisivas na compreensão do papel da maconha como importante fator de risco à saúde e, de modo particular, como causa de graves comprometimentos à saúde mental.

Durante cerca de duas décadas (1985-2005) a hipótese da automedicação, segundo a qual sujeitos com manifestações prodrômicas ou discretas de psicose buscariam alívio para seus sintomas através do recurso à droga, invertendo o nexo temporal e, conseqüentemente, a causalidade, colocando a psicose em lugar de causa e não de consequência, desfrutou de certo prestígio. Ela foi definitivamente contraditada por uma série de estudos epidemiológicos bem controlados, que testaram especificamente o sentido da associação e demonstraram a precedência do uso da maconha sobre as manifestações psicóticas.

Os estudos epidemiológicos foram por sua vez objeto de cinco revisões sistemáticas a partir de 2004, sendo que apenas uma delas não confirmou a consistência dos achados a respeito do vínculo causal entre o uso precoce de maconha e o posterior desenvolvimento de doença esquizofrênica. Esta revisão divergente foi posteriormente criticada por sua metodologia, apoiada numa definição ampliada de problemas psicológicos e carente de uma meta-análise.

Embora apenas uma pequena parcela dos adolescentes expostos à maconha desenvolva a doença esquizofrênica, alguns autores estimam que esta associação seja responsável por cerca de 10% do total de casos de esquizofrenia.

O desencadeamento desta doença numa idade precoce é reconhecidamente um fator pejorativo de seu curso.

A banalização atual do uso recreativo da maconha, apresentada como droga pouco nociva, e a conseqüente existência de movimento crescente a favor de sua

legalização, tendem a contribuir para uma prevalência ainda maior de seu uso. Este incremento, aliado ao fato de que se encontram atualmente disponíveis preparações desta substância com concentrações elevadas de THC, criando amostras de alta potência, parece concorrer para a vulnerabilização de um número maior de indivíduos.

A dificuldade em se identificar *a priori* os sujeitos vulneráveis, seja em termos genéticos ou de um histórico de evento ambiental adverso, transforma o contato precoce com a droga (e sabemos que o consumo de maconha tem se instalado cada vez mais cedo em diversos países) num elemento imprevisível quanto às manifestações de ordem psicótica, que marcarão de modo irreversível o destino de certos sujeitos, levando-os para um território muito distante da simples fronteira entre o uso recreativo e a dependência.

O tema estudado parece particularmente relevante em nosso meio, dadas as notórias deficiências assistenciais tanto no tratamento da dependência química quanto no das manifestações psicóticas mais graves, deficiências estas muitas vezes determinantes, infelizmente, de uma evolução desfavorável.

Trata-se, portanto, de uma questão crucial do ponto de vista da prevenção e da implantação de políticas públicas, campo no qual a evidência científica pode desempenhar importante papel de esclarecimento e de orientação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRÉASSON S, ALLEBECK P, ENGSTRÖM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. **Lancet**. 1987, 26;2 (8574):1483-6.

ARSENEAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFITT TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. **BMJ**. 2002; 23;325(7374):1212-3.

ARSENEAULT L, CANNON M, WITTON J, MURRAY RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. **Br J Psychiatry**. 2004; 184:110-7.

BAYER TA, FALKAI P, MAIER W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis”. **J Psychiatr Res**. 1999; 33:543-8.

BOSTWICK JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. **Mayo Clin Proc**. 2012; 87(2):172-86.

BROWN AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. **Prog Neurobiol**. 2011; 93(1):23-58.

BURNS JK. Pathways from Cannabis to Psychosis: A Review of the Evidence. **Front Psychiatry**. 2013; 14;4:128.

CASPI A, MOFFITT TE, CANNON M, MCCLAY J, MURRAY R, HARRINGTON H, TAYLOR A, ARSENEAULT L, WILLIAMS B, BRAITHWAITE A, POULTON R, CRAIG IW. 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**. 2005; 57(10):1117-27.

CHADWICK B, MILLER ML, HURD YL. Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. **Front Psychiatry**. 2013; 14;4:129.

D'SOUZA DC, SEWELL RA, RANGANATHAN M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. 2009; 259(7): 413-31.

DEGENHARDT L, HALL W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? **Can J Psychiatry**. 2006; 51(9):556-65.

DI FORTI M, MORGAN C, DAZZAN P, PARIANTE C, MONDELLI V, MARQUES TR, HANDLEY R, LUZI S, RUSSO M, PAPARELLI A, BUTT A, STILO SA, WIFFEN B,

POWELL J, MURRAY RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. **Br J Psychiatry**. 2009; 195(6):488-91.

DIEHL A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Abuso de cannabis em pacientes com transtornos psiquiátricos: atualização para uma antiga evidência. **Rev Bras Psiquiatr**. 2010; 32 Suppl 1:S41-5..

DREWE M, DREWE J, RIECHER-RÖSSLER A. Cannabis and risk of psychosis. **Swiss Med Wkly**. 2004; 134(45-46):659-63.

FERGUSON DM, POULTON R, SMITH PF, BODEN JM. Cannabis and psychosis. **BMJ**. 2006; 332(7534):172-5.

GREYDANUS DE, HAWVER EK, GREYDANUS MM, MERRICK J. Marijuana: Current Concepts (†). **Front Public Health**. 2013; 1:42.

HALL W, DEGENHARDT L, TEESSON M. Cannabis use and psychotic disorders: an update. **Drug Alcohol Rev**. 2004; 23(4):433-43.

HENQUET C, MURRAY R, LINSZEN D, VAN OS J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. **Schizophr Bull**. 2005; 31(3):608-12.

HENQUET C, DI FORTI M, MORRISON P, KUEPPER R, MURRAY RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. **Schizophr Bull**. 2008; 34(6):1111-21.

MALONE DT, HILL MN, RUBINO T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. **Br J Pharmacol**. 2010; 160(3):511-22.

MECHOULAM R, GAONY Y. A total synthesis of Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. **J Am Chem Soc**. 1965; 87:3273-3275.

MCARDLE PA. Cannabis use by children and young people. **Arch Dis Child**. 2006; 91(8):692-5.

PATTON GC, COFFEY C, CARLIN JB, DEGENHARDT L, LYNSKEY M, HALL W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. **BMJ**. 2002; 325(7374):1195-8.

VAN OS J, DELESPAUL P. Toward a world consensus on prevention of schizophrenia. **Dialogues Clin Neurosci**. 2005; 7(1):53-67.

VAN OS J, RUTTEN BP, POULTON R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. **Schizophr Bull**. 2008; 34(6):1066-82.

WEISER M, NOY S. Interpreting the association between cannabis use and increased risk for schizophrenia. **Dialogues Clin Neurosci**. 2005; 7(1): 81-5.

WISDOM JP, MANUEL JI, DRAKE RE. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. **Psychiatr Serv**. 2011; 62(9):1007-12.

ZAMMIT S, ALLEBECK P, ANDREASSON S, LUNDBERG I, LEWIS G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. **BMJ**. 2002; 325(7374):1199.

ZAMMIT S, MOORE TH, LINGFORD-HUGHES A, BARNES TR, JONES PB, BURKE M, LEWIS G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. **Br J Psychiatry**. 2008; 193(5):357-63.