



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Uso de *cannabis* e risco de esquizofrenia: uma revisão sistemática

Lucas Rocha de Britto

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Britto, Lucas Rocha de
B862 Uso de cannabis e risco de esquizofrenia: uma revisão sistemática / Lucas Rocha de Britto.
Salvador: LR, de Britto, 2014.

VIII; 65 fls. : il. [tab., graf., quadro, fluxograma].

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Cannabis. 2. Esquizofrenia. 3. Revisão. I. Sena, Eduardo Ponde de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 582.635.38



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Uso de *cannabis* e risco de esquizofrenia: uma revisão sistemática

Lucas Rocha de Britto

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Uso de cannabis e risco de esquizofrenia: uma revisão sistemática*, de **Lucas Rocha de Britto**.

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena** (Presidente, Professor orientador), Professor Associado de Farmacologia do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Professor do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia.
- **Ana Paola Robatto Nunes**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia.
- **Miriam Gorender**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Nunca cometo o mesmo erro duas vezes
Já cometo logo duas três quatro cinco seis até esse erro aprender
Que só o erro tem vez.”
(extraído de “Erra uma vez”. In *La vie em close*, p. 42, de **Paulo
Leminski**)

Aos meus pais, a quem tudo devo
A todos aqueles que me fizeram ter fé

EQUIPE

- Lucas Rocha de Britto, Faculdade de Medicina da Bahia / UFBA. Correio-e: lucasrochadebritto@hotmail.com;
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde (ICS) / UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Pondé de Sena**, pelo exemplo de grande professor e educador, e pela ajuda e apoio durante a confecção da Monografia.
- ◆ Aos meus colegas **Rudá Alves Lessa**, **André Avelino de Souza** e **Luís Augusto Souza de Carvalho**, pelos inestimáveis ensinamentos e pelo apoio moral e acadêmico.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
III.1. Histórico	7
III.2. A Esquizofrenia	8
III.3. Classificação da Esquizofrenia	9
III.4. Fisiopatologia de Esquizofrenia	10
III.5. Diagnóstico da Esquizofrenia	13
III.6. A cannabis	16
III.7. Uso de cannabis e sua relação com Esquizofrenia	17
IV. METODOLOGIA	20
IV.1. Elegibilidade dos estudos	20
IV.2. Fontes de informação	20
IV.3. Estratégia de busca	20
IV.4. Processo de seleção dos estudos	21
IV.5. Processo de coleta de dados	21
IV.6. Critérios de exclusão	21
IV.7. Aspectos éticos e deontológicos	21
V. RESULTADOS	22
VI. DISCUSSÃO	42
VII. CONCLUSÕES	53
VIII. SUMMARY	54
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

TABELAS

TABELA 1. Relação entre consumo de cannabis e casos de esquizofrenia.....	pág. 25
TABELA 2. Risco relativo de esquizofrenia em grandes usuários de cannabis após controle de variáveis.....	pág. 25
TABELA 3. Risco relativo de esquizofrenia em função de variáveis presentes na baseline.....	pág. 25
TABELA 4. Associação entre uso de cannabis e esquizofrenia e transtornos depressivos durante o seguimento (aos 26 anos).....	pág. 27
TABELA 5. Relação entre padrões de uso de cannabis na baseline e transtornos psicóticos durante o seguimento.....	pág. 28
TABELA 6. Interações entre uso de cannabis e risco de psicoses.....	pág. 28
TABELA 7. <i>Odds ratios</i> (ORs) para desfechos psicóticos em função da frequência do uso de cannabis relatado	pág. 29
TABELA 8. <i>Odds ratios</i> (ORs) ajustadas para desfechos psicóticos por década após admissão.....	pág. 29
TABELA 9. Desfechos psicóticos no ano 21 do seguimento em função de variáveis demográficas.....	pág. 30
TABELA 10. Associação entre o tempo desde o primeiro uso de cannabis e psicoses não afetivas no ano 21 do seguimento.....	pág. 30
TABELA 11. Associação entre três genótipos COMT e dois grupos de adolescentes com desfechos psicóticos.....	pág. 33
TABELA 12. <i>Odds ratios</i> (ORs) não ajustadas e ajustadas qualquer momento durante o seguimento em função do grau de consumo de cannabis.....	pág. 34
TABELA 13. <i>Odds ratio</i> ajustada para esquizofrenia em indivíduos que fizeram uso apenas de cannabis durante qualquer momento do seguimento.....	pág. 34
TABELA 14. Associações entre o grau de uso de cannabis e desfechos psicóticos num momento durante o seguimento.....	pág. 35
TABELA 15. Efeito do uso de cannabis em desfechos psicóticos em relação ao uso de outras substâncias.....	pág. 36
TABELA 16. Média de sintomas psicóticos em função do grau de uso de cannabis em três momentos do seguimento.....	pág. 36

TABELA 17. Taxa de incidência (IRR) estimada de sintomas psicóticos em função do grau do uso de cannabis após ajuste de covariáveis.....pág. 37

TABELA 18. Efeitos recíprocos estimados do uso de cannabis e sintomas psicóticos.....pág. 37

TABELA 19. Preditores univariáveis de sintomas psicóticos relatados durante o seguimento.....pág. 38

TABELA 20. Preditores multivariáveis de sintomas psicóticos relatados durante o seguimento.....pág. 39

TABELA 21. Características da amostra e *Odds ratios* (ORs) para psicoses funcionais durante seguimento.....pág. 40

TABELA 22. Resultados de regressão logística: variáveis de consumo de drogas com *odds ratio* para psicose funcional.....pág. 41

GRÁFICOS

GRÁFICO I. Frequência de casos de esquizofrenia em função do consumo de cannabis.....pág. 24

GRÁFICO II. Percentual de transtorno esquizofreniforme na idade de 26 anos em função do genótipo COMT.....pág. 32

QUADRO

QUADRO I. Artigos incluídos na revisão sistemática.....pág. 23

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA I. Processo de busca de dados.....pág. 22

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IC - Intervalo de confiança

OR - *Odds ratio* (razão de chances)

IRR - Incidence rate ratio (razão ou taxa de incidências)

RR - Risco relativo

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

CID – Classificação Internacional de Doenças

THC - Delta-9-tetra-hidrocanabinol

COMT - Catechol-O-Methyltransferase

I. RESUMO

USO DE *CANNABIS* E RISCO DE ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Introdução: A Esquizofrenia é uma doença muito debilitante e frequente, porém pouco é sabido sobre seus fatores de risco modificadores. Estudos mostram que uso de *cannabis* pode induzir a ocorrência de experiências psicóticas, porém, sua relação causal com Esquizofrenia ainda é pouco compreendida. **Objetivo:** Revisar a literatura em busca de trabalhos que estabeleçam ou não a existência de relação causal entre uso de *cannabis* e o desenvolvimento de experiências psicóticas definidas como Esquizofrenia. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura realizada nas fontes PubMed e SciELO, que inclui revisões e estudos observacionais (estudos de coorte e cortes transversais), com o texto inteiramente disponibilizado gratuitamente, publicados em no máximo 14 anos atrás, além de estudos que sejam sugeridos pelo orientador. **Resultados:** Ao final do processo de busca e pré-seleção dos artigos pela leitura do título e resumo, foram selecionados 13 artigos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 11 artigos para compor a revisão sistemática. **Discussão:** todos os estudos mostraram que o uso de *cannabis* aumentou o risco de Esquizofrenia, e que essa associação não deve ser devida ao acaso ou a uma relação causal inversa. Entretanto, a maioria dos estudos afirma que a associação pode refletir vieses do estudo ou fatores confundidores residuais. **Conclusões:** Essa revisão permite concluir que há uma associação estatisticamente significativa entre uso de *cannabis* e risco de esquizofrenia, com um aumento do risco verificado especialmente nas situações de predisposição a psicoses e uso precoce de *cannabis*. Não é possível definir uma relação causal entre uso de *cannabis* e esquizofrenia, porém, caso exista, a direção da associação é do uso de *cannabis* como causa de esquizofrenia, e não o inverso.

Palavras-Chave: 1. Cannabis; 2. Esquizofrenia; 3. Revisão

II. OBJETIVOS

Objetivo principal: buscar evidências de relação causal entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia.

Objetivos secundários:

- 1) Entender os diversos mecanismos etiopatogênicos associados à esquizofrenia.
- 2) Entender os determinantes que podem levar ao uso de cannabis
- 3) Entender os fatores confundidores que podem distorcer a análise da associação.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. HISTÓRICO

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX e da descrição da demência precoce por Emil Kraepelin. Outro cientista que teve importante influência sobre o conceito atual de esquizofrenia foi Eugen Bleuler (Da Silva, 2006).

Kraepelin (1856-1926) estabeleceu uma classificação de transtornos mentais que se baseava no modelo médico. Seu objetivo era delinear a existência de doenças com etiologia, sintomatologia, curso e resultados comuns. Ele chamou uma dessas entidades de demência precoce, porque começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos. Seus sintomas característicos incluíam alucinações, perturbações da atenção, da compreensão e do fluxo de pensamento, além de esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos. A etiologia era endógena, ou seja, o transtorno surgia devido a causas internas. A demência precoce foi separada do transtorno maníaco-depressivo e da paranóia com base em critérios relacionados aos seus sintomas e curso. Kraepelin distinguiu três formas do transtorno: hebefrênica, catatônica e paranóide (Da Silva, 2006).

Bleuler (1857-1939) criou o termo "esquizofrenia" (esquizo = divisão, phrenia = mente) que substituiu o termo demência precoce na literatura. Bleuler conceitualizou o termo para indicar a presença de um cisma entre pensamento, emoção e comportamento nos pacientes afetados. Para explicar melhor sua teoria relativa aos cismas mentais internos nesses pacientes, Bleuler descreveu sintomas fundamentais (ou primários) específicos da esquizofrenia que se tornaram conhecidos como os quatro "As": associação frouxa de idéias, ambivalência, autismo e alterações de afeto. Bleuler também descreveu os sintomas acessórios, (ou secundários), que incluíam alucinações e delírios (Ey et al., 1985).

A ideia de uma alteração biológica como agente causador da esquizofrenia é tão antiga quanto a definição desta doença como entidade nosológica. Kraepelin (1996), ao sistematizar os diagnósticos psiquiátricos, agrupou a então chamada *Dementia Praecox* dentro do grupo das demências endógenas. O conceito de endogenicidade era fundamental para o sistema kraepeliniano e, embora expressasse o desconhecimento das causas reais das afecções mentais, foi de grande importância ao centrar na própria constituição do indivíduo a origem da doença. A concepção de um transtorno demencial direcionou inicialmente as pesquisas para um processo neurodegenerativo. Alzheimer foi o primeiro a conduzir estudos neuropatológicos e não observou gliose reativa, diferenciando os processos neuropatológicos envolvidos na esquizofrenia das demências senis (Araripe Neto et al., 2007).

As dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos, os achados inconsistentes e o advento dos antipsicóticos na década de 1950, fizeram com que as pesquisas passassem a focar os neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia. Entre as décadas de 1970 e 1990, houve um grande desenvolvimento dos grupos de pesquisa em esquizofrenia, os quais começaram a coletar dados genéticos de amostras bastante consideráveis (Araripe Neto et al., 2007).

Nesse período, também houve um avanço das técnicas de neuroimagem que permitem a avaliação *in vivo* de alterações neuroestruturais, neuroquímicas e funcionais, as quais foram amplamente utilizadas para investigação da esquizofrenia. Na década de 1990, os principais grupos de pesquisa focaram seus esforços em estudos de pacientes de primeiro episódio psicótico e, mais recentemente, na identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento da esquizofrenia (Araripe Neto et al., 2007).

III.2. A ESQUIZOFRENIA

A Esquizofrenia é uma doença complexa, caracterizada por sintomas positivos e negativos, diminuição da função cognitiva e déficits neurofisiológicos, cuja etiopatogênese não está totalmente esclarecida. Contudo, acredita-se que seja multifatorial, com a participação de alterações genéticas e fatores ambientais precoces e tardios (De Andrade, 2010). Dentre as diversas teorias, destaca-se a chamada “Teoria dos Neurotransmissores”: teoria dopaminérgica, teoria serotoninérgica, teoria glutamatérgica e outros neurotransmissores, enfatizando a grande participação dos mesmos na patogênese da Esquizofrenia (Araripe Neto et al., 2007).

Os primeiros sinais e sintomas da doença aparecem mais comumente durante a adolescência ou início da idade adulta. Apesar de poder surgir de forma abrupta, o quadro mais frequente se inicia de maneira insidiosa. Sintomas prodrômicos pouco específicos, incluindo perda de energia, iniciativa e interesses, humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado, negligência com a aparência pessoal e higiene, podem surgir e permanecer por algumas semanas ou até meses antes do aparecimento de sintomas mais característicos da doença (Da Silva, 2006). Familiares e amigos em geral percebem mudanças no comportamento do paciente, nas suas atividades pessoais, contato social e desempenho no trabalho e/ou escola (Vallada Filho e Busatto Filho, 1996).

Os aspectos mais característicos da esquizofrenia são alucinações e delírios, transtornos de pensamento e da fala, perturbação das emoções e do afeto, déficits cognitivos e avolição (Da Silva, 2006). Alucinações e delírios são frequentemente observados em algum momento durante o curso da esquizofrenia. As alucinações visuais ocorrem em 15%, as auditivas em 50% e as táteis em 5% de todos os sujeitos, e os delírios em mais de 90% deles (Pull, 2005).

III.3. CLASSIFICAÇÃO DA ESQUIZOFRENIA

Os três primeiros subtipos clássicos (demência paranóide, hebefrenia e catatonia) eram descritos como doenças separadas até que Kraepelin as reuniu sob o nome de demência precoce. Juntamente com a esquizofrenia simples, introduzida por Bleuler, os subtipos paranóide, hebefrênico e catatônico de Kraepelin formaram o grupo de esquizofrenias de Bleuler (Da Silva, 2006).

Diversos avanços, incluindo: a definição objetiva e uniformização dos sintomas e critérios diagnósticos para esquizofrenia; o advento das drogas antipsicóticas e a caracterização de seus mecanismos de ação e padrões de respostas; e, por fim, a identificação de anormalidades biológicas na doença, tem em conjunto, tornado possível o surgimento de classificações mais precisas de subtipos esquizofrênicos, que levam em conta, características de curso, resposta a tratamento, prognóstico e substrato patogênico. Dentre estas, a dicotomização da esquizofrenia em subtipos I e II ou positivo/negativo proposta por Crow (1980) é talvez a classificação mais conhecida. Segundo ele, os dois tipos podem refletir dois processos patológicos etiológica e prognosticamente distintos. Os principais sintomas da síndrome positiva (ou tipo I) são alucinações e delírios e da síndrome negativa (ou tipo II) são o embotamento afetivo e a pobreza do discurso (Da Silva, 2006).

O DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1994) contém cinco sub-classificações da esquizofrenia.

- **Tipo paranóide:** Delírios e alucinações estão presentes, mas há uma relativa preservação do funcionamento cognitivo e do afeto. (DSM código 295.3/CID F20.0)
- **Tipo desorganizado:** Nomeado “esquizofrenia hebefrênica” na CID. Discurso e comportamento desorganizados, afeto embotado ou inadequado. (DSM código 295.1/CID F20.1)
- **Tipo catatônico:** É caracterizado por distúrbio psicomotor grave, que pode envolver imobilidade, atividade motora excessiva, além de extremo negativismo, mutismo, peculiaridade dos movimentos voluntários e ecolalia. Se movida parte do corpo do indivíduo catatônico, o mesmo pode manter a posição em que são colocados, conhecido como “flexibilidade de cera”. (DSM código 295.2/CID F20.2)
- **Tipo indiferenciado:** Os sintomas estão presentes (delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizados ou sintomas negativos), mas, os critérios para os tipos paranóide, desorganizado ou catatônico não foram cumpridos. (DSM código 295.9/CID F20.3)

- **Tipo residual:** Sintomas positivos estão presentes em uma intensidade baixa ou ausentes, enquanto embotamento afetivo, retraimento social, comportamento excêntrico (sintomas negativos) são comuns. (DSM código 295.6/CID F20.5)

A CID-10 (Organização Mundial de Saúde, 1994) define dois subtipos adicionais:

- **Depressão pós-esquizofrênica:** Um episódio depressivo que surge subsequente à uma doença esquizofrênica, onde alguns sintomas psicóticos podem ainda estar presentes. (CID código F20.4)
- **Esquizofrenia simples:** Desenvolvimento insidioso e progressivo de sintomas negativos proeminentes, sem a presença de sintomas positivos. (CID código F20.6)

III.4. FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

Existem várias teorias a respeito da fisiopatologia da Esquizofrenia, e não se sabe exatamente ainda qual o mecanismo da doença.

Teoria dopaminérgica

Em 1952, Jean Delay e Pierre Deniker (apud Marder e van Kammen, 2004) demonstraram que a clorpromazina era efetiva para o tratamento da esquizofrenia. Na década seguinte, Arvid Carlsson (apud Marder e van Kammen, 2004) demonstrou que o haloperidol e a clorpromazina aumentavam os níveis de metabólitos da dopamina em certas regiões do cérebro de ratos ricos em dopamina, embora tivessem efeitos inconsistentes em outros neurotransmissores.

A partir dessa observação, propôs-se que os antipsicóticos agiriam por intermédio do antagonismo de receptores dopaminérgicos, o que causaria um aumento compensatório nos níveis de dopamina (Marder e van Kammen, 2004).

As anfetaminas são utilizadas como drogas de abuso e podem induzir quadros psicóticos em indivíduos sem patologia psiquiátrica prévia e precipitar crises em pacientes com esquizofrenia. Elas atuam por meio da inibição do transportador de dopamina e do transportador vesicular de monoaminas, levando à liberação de dopamina armazenada nos neurônios pré-sinápticos. Observou-se também que os antipsicóticos eram capazes de inibir a ativação e os movimentos estereotipados induzidos por anfetaminas em roedores (Laruelle et al., 1996).

Seeman *et al.* (1975) demonstraram haver uma relação entre a potência dos diferentes antipsicóticos e sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2. Atualmente, sabemos que todos os antipsicóticos bloqueiam receptores D2, mas com diferentes graus de afinidade. Há ainda uma

relação entre o grau de ocupação dos receptores D2, a resposta clínica e os sintomas extrapiramidais (Kapur et al., 2000).

Já demonstraram haver um maior aumento da liberação de dopamina após administração de anfetamina em pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles, primeira evidência *in vivo* de desregulação de neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia (Laruelle et al., 1996).

Essas observações constituem a base da hipótese segundo a qual alterações nos níveis de dopamina seriam responsáveis pelos sintomas observados na esquizofrenia. Numa formulação mais recente, uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria responsável pelos sintomas negativos e um evento primário na esquizofrenia, levando a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, o que, por sua vez, levaria ao surgimento dos sintomas positivos (Tandon, 1999).

No entanto, a teoria dopaminérgica, vista isoladamente, é falha em explicar algumas questões, tais como: o porquê de o início dos sintomas ocorrer usualmente na adolescência e no começo da vida adulta, como se dão as alterações estruturais cerebrais e os prejuízos cognitivos e o motivo de os antipsicóticos não serem igualmente eficazes sobre sintomas negativos (Araripe Neto et al., 2007).

Teoria serotoninérgica

O uso de LSD (dietilamida do ácido lisérgico) causa sintomas como desrealização, despersonalização e alucinações visuais, experiências semelhantes a alguns sintomas da esquizofrenia. Esses efeitos se dão por intermédio do antagonismo de receptores serotoninérgicos. Essa observação, feita ainda na década de 1950, levantou a possibilidade de que um déficit de serotonina estivesse envolvido na patogênese da esquizofrenia. No entanto, as evidências em favor da teoria dopaminérgica fizeram com que essa ideia fosse colocada de lado até o final da década de 1980, quando do surgimento dos antipsicóticos atípicos. Os atípicos apresentavam ação antipsicótica com baixa capacidade de induzir sintomas extrapiramidais e uma afinidade maior por receptores serotoninérgicos do que por receptores dopaminérgicos. Acreditava-se que a ação serotoninérgica seria responsável por um melhor efeito sobre sintomas negativos e teria reações protetoras sobre a indução de sintomas extrapiramidais (Iqbal e Van Praag, 1995).

Kapur e Seeman (2001) (apud Araripe Neto et al., 2007) discordam dessa observação em relação à ação dos atípicos, apontando as seguintes evidências: antipsicóticos típicos, como a loxapina e a clorpromazina, mostram grau comparáveis aos atípicos de ocupação 5-HT_{2A}; a ocupação máxima 5-HT_{2A} é obtida com doses de atípicos que não são antipsicóticas e os atípicos só se tornam efetivos quando a ocupação de D2 excede 65%, limiar que não difere do necessário para a

ação do haloperidol. Dessa forma, a teoria serotoninérgica como modelo explicativo da esquizofrenia é controversa e carece de evidências mais consistentes (Araripe Neto et al., 2007).

Teoria glutamatérgica

A fenciclidina é uma substância inicialmente utilizada como anestésico e que teve o uso clínico abolido após relatos que associavam o medicamento a sintomas psicóticos, devido ao uso abusivo (*angel dust*, como ficou conhecida), e à neurotoxicidade. Atua como antagonista não competitivo de receptor glutamatérgico tipo NMDA (receptores ionotrópicos). A ketamina é um anestésico quimicamente relacionado, utilizado em crianças e que apresenta afinidade entre 10 e 50 vezes menor por esse receptor (Bressan e Pilowski, 2003).

A infusão intravenosa de ketamina em indivíduos normais induz delírios, desorganização, ilusões visuais e auditivas e um estado amotivacional marcado por embotamento afetivo, isolamento e retardo psicomotor. Os sintomas psicóticos são menos frequentes em crianças do que em adultos, sugerindo uma dependência da idade semelhante para a ação dos antagonistas NMDA e o início da esquizofrenia (Bressan e Pilowski, 2003).

Estudos *post-mortem* identificaram alteração na densidade de receptores glutamatérgicos e em sua composição no córtex pré-frontal, tálamo e lobo temporal, áreas que apresentam ativação diminuída durante testes de performance em esquizofrênicos (Bressan e Pilowski, 2003).

A administração crônica de fenciclidina reduz o *turnover* de dopamina no córtex frontal e aumenta a liberação de dopamina em regiões subcorticais, particularmente no *nucleus accumbens*. Essa e outras evidências demonstram a interligação dos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico, deixando claro que são conceitos complementares na compreensão da patogênese da esquizofrenia (Bressan e Pilowski, 2003).

O glutamato tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites, na sinaptogênese e na poda neuronal por apoptose. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos que são codificados geneticamente, mas cuja expressão pode ser alterada por fatores ambientais durante o desenvolvimento cerebral, criando um modelo de disfunção glutamatérgica para a interação de fatores de risco genéticos e ambientais observados na esquizofrenia (Araripe Neto et al., 2007).

Outros neurotransmissores

A adenosina tem ação modulatória sobre os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico. O aumento de adenosina durante as fases iniciais do desenvolvimento cerebral tem sido relacionado a

alargamento ventricular, alterações difusas de substância branca e cinzenta e redução do volume axonal. Além disso, insultos cerebrais como hipóxia, convulsões, infecções e traumas podem aumentar os níveis de adenosina. Essas evidências sugerem um modelo explicativo para a observação dos eventos obstétricos como fator de risco para a esquizofrenia. Além disso, tratamentos farmacológicos que aumentam a atividade de adenosina têm se mostrado efetivos quanto à redução de sintomas positivos em pacientes esquizofrênicos (Tandon, 1999).

Existem ainda evidências de envolvimento de outros sistemas neurotransmissores como o colinérgico. No entanto, a demonstração de estudos epidemiológicos de fatores de risco genéticos e ambientais, somada aos achados de estudos neuropatológicos e de neuroimagem, favorece um modelo interativo em que inúmeros eventos concorrem para uma alteração não restrita apenas a sistemas neurotransmissores isolados, mas também a todo um desenvolvimento cerebral alterado. Nesse contexto, o estudo de sistemas reguladores desses diferentes processos, como o glutamatérgico e a adenosina, parece promissor como um modelo de compreensão integrativo (Araripe Neto et al., 2007).

Hipótese neurodesenvolvimental

A proliferação neuronal e das células da glia, a migração celular, a diferenciação morfológica e bioquímica e a formação de sinapses dependem de complexas interações intracelulares com o ambiente celular, as quais determinam cada fase do processo de desenvolvimento cerebral. Esses eventos são definidos pela carga genética individual, mas podem ser modulados por fatores ambientais (Araripe Neto et al., 2007).

Uma variação genética ou um fator ambiental podem levar a uma cadeia de eventos, em que, ocorrendo numa fase sensível, por sua vez, podem determinar um desenvolvimento cerebral alterado, elicitando uma estrutura mais vulnerável ao surgimento e perpetuação da psicose e/ou de outros sintomas que compõem a esquizofrenia (Araripe Neto et al., 2007).

III.5. DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA

O diagnóstico de esquizofrenia é médico. As demais profissões, incluindo psicólogos, podem fazer a suspeita de quadro psicótico, mas, para diagnóstico, só o médico. Os demais membros de equipe podem contribuir mas apenas como fornecimento de dados e, no máximo, opinião.

O diagnóstico da esquizofrenia requer a presença de "sintomas característicos" da doença (delírios, alucinações, discurso ou comportamento desorganizado e/ou sintomas negativos)

juntamente com disfunção social e/ou profissional de pelo menos seis meses, na ausência de outro diagnóstico que seria mais adequado para a apresentação (Carpenter et al., 1974).

Os critérios diagnósticos do DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) para a esquizofrenia são descritos em mais detalhes:

A. Dois ou mais dos sintomas característicos a seguir estão presentes por uma porção significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso):

- 1 . Delírios
- 2 . Alucinações
3. Discurso desorganizado (por exemplo, descarrilamento ou incoerências frequentes)
- 4 . Amplamente desorganizado ou catatônico
- 5 . Os sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou avolição

B. Para uma parcela significativa do tempo desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início. Quando o início é na infância ou adolescência, ocorrem dificuldades em atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou ocupacional.

C. Sinais contínuos da perturbação persistem por pelo menos seis meses. O período de seis meses deve incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que satisfazem o Critério A (isto é, sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas relacionados no Critério A que se apresentem em uma forma atenuada (por exemplo, crenças estranhas, experiências incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno de humor com características psicóticas devem ser descartados, quando: nenhum grande episódio depressivo, maníaco, ou mistos ocorreu concomitantemente aos sintomas da fase ativa; ou se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve relativamente à duração dos períodos ativo e residual (Murray e Lopez, 1996).

E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral.

F. Se o paciente tem um histórico de transtorno autista ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é feito apenas se delírios ou alucinações proeminentes também estão presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Alterações nos critérios de diagnóstico de esquizofrenia do DSM- IV para DSM -5 (American Psychiatric Association, 2013) incluem:

Pelo menos dois dos cinco sintomas A devem estar presentes, e pelo menos um deve ser delírios, alucinações ou discurso desorganizado no DSM-5. Um sintoma era suficiente em certas circunstâncias, no DSM-IV .

Um especificador para documentar a presença de catatonia foi adicionado em DSM-5; o especificador do DSM - IV, com sintomas negativos proeminentes, foi omitido da DSM-5.

DSM-5 incluiu novos especificadores para a classificação da gravidade dos sintomas A e para a descrição de curso da doença do paciente.

DSM-5 excluiu os cinco subtipos de esquizofrenia que foram incluídos nas versões anteriores do manual. Houve pouca evidência de que estes subtipos foram estáveis (Kendler et al., 1985), agrupados em famílias (Kendler et al., 1988), ou fornecido utilidade clínica para além de uma descrição da apresentação do paciente no momento do diagnóstico.

Diagnóstico diferencial - Os transtornos psiquiátricos mais comuns no diagnóstico diferencial da esquizofrenia incluem transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, depressão maior com características psicóticas e transtornos psicóticos induzidos por substância (American Psychiatric Association, 2013).

No transtorno esquizofreniforme são cumpridos todos os critérios para esquizofrenia, mas a duração total da doença é inferior a seis meses.

As desordens esquizoafetiva, desordem bipolar e depressão psicótica com características psicóticas, são distintas da esquizofrenia por existir um componente de humor proeminente na apresentação do paciente.

O transtorno esquizoafetivo é essencialmente a esquizofrenia com episódios maníacos ou um componente depressivo significativo.

A diferença entre transtornos de humor com psicose e transtorno esquizoafetivo é o momento dos sintomas. No transtorno esquizoafetivo, a psicose pode e deve ocorrer na ausência de um episódio de humor; em perturbações psicóticas do humor a psicose é observada apenas na presença de um episódio de humor.

Nos distúrbios psicóticos induzidos pela substância, os sintomas são uma manifestação de intoxicação ou abstinência aguda e não persistem após o indivíduo estar sóbrio.

Muitas vezes, a única maneira de diferenciar definitivamente entre esses diagnósticos é com seguimento longitudinal dos pacientes.

III.6. A CANNABIS

A cannabis é a substância ilícita mais usada em todo o mundo (Legget, 2006). Aproximadamente 160 milhões de pessoas ou cerca de quatro por cento da população do mundo entre as idades de 15 e 64 anos foram estimados a usar cannabis pelo menos uma vez ao ano.

As propriedades psicoativas da cannabis são principalmente devido à delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Ashton, 2001). O teor de THC da maconha tem aumentado significativamente desde o final da década de 1960 de cerca de 1 a 5 por cento, para algo como 10 a 15 por cento. Este aumento de potência pode contribuir para o aumento das taxas de transtornos por uso de cannabis (Clarck et al., 2011).

Os diagnósticos psiquiátricos de abuso e dependência de cannabis, no DSM-IV-TR (texto revisado), foram substituídos por um diagnóstico, transtorno por uso de cannabis, no DSM-5. Embora a diferença entre os distúrbios dos DSM-IV e DSM-5 seja imprecisa, dependência de cannabis é aproximadamente comparável ao transtorno por uso de cannabis, de moderada a subtipo grave, enquanto o abuso de maconha é semelhante ao subtipo leve.

Os produtos de cannabis são feitos a partir do cânhamo facilmente cultivados da planta, a *Cannabis sativa*, e o componente psicoativo, delta-9-THC, está no centro da complexa controvérsia envolvendo a cannabis neste e no século passado. A euforia pode durar de minutos a horas. A enzima, D1-tetrahydrocannabinol sintase de ácido, catalisa a ciclização oxidativa de ácidos cannabigerólicos (CBGA) em ácido D1-tetrahydrocannabinolico, que é o precursor do THC. Esta enzima controla a psicoatividade da *C. sativa* devido ao THC, que está presente em folhas secas de *C. sativa*, sementes, caules, flores (Sensimilla), e óleo. As preparações dos anos 1960s - 1970s continham 1-2 % de THC, enquanto o produto havaiano Sensimilla era de 3 %. Uma pesquisa

recente no Japão revelou uma potência média de 11,2 %, com uma potência máxima de 22,6 %. Cannabis de alta potência é referida como " skunk" (Greydanus et al., 2013).

A cannabis continua sendo uma droga popular global, que é facilmente obtida em todo o mundo. Movimentos estão aumentando para legalizar essa droga, por causa da pesquisa constatando benefícios médicos, bem como a euforia intensa que produz, junto de uma já disseminada, embora falsa impressão, de que é uma droga segura (Greydanus e Patel, 2006; Clarck et al., 2011). Cannabis permece sendo uma droga controversa, porque o seu status ilegal a coloca em conflito com a noção popular de que a maconha consiste numa substância química inofensiva comumente veiculado por muitos meios de comunicação e personalidades de Hollywood, que promovem o seu uso para melhorar a sua alegria de viver. No entanto, a maconha (cannabis) foi proibida nos Estados Unidos desde 1937 pelo Marijuana Tax Act como uma lei federal e é classificado pela Drug Enforcement Agency dos EUA (DEA) como uma droga ilegal. Alguns estados norte-americanos legalizaram pequenas quantidades de cannabis que uma pessoa pode consumir sem consequências forenses (Greydanus et al., 2013). Recentemente, o Uruguai, que já permitia o consumo da droga, se tornou o primeiro país a legalizar a produção e venda da droga, lei que entra em vigor no primeiro semestre de 2014.

III.7. USO DE CANNABIS E SUA RELAÇÃO COM A ESQUIZOFRENIA

A exposição à cannabis parece desempenhar um papel de relevo na etiopatogénese da Esquizofrenia. O aumento do consumo mundial, o melhor conhecimento do sistema endocanabinóide e dados epidemiológicos recentes renovaram o interesse pelo esclarecimento da relação entre o consumo de cannabis e o desenvolvimento de transtornos psicóticos (De Andrade, 2010).

Os estudos de coorte prospectivos descobriram que o uso precoce de cannabis está associado a um aumento do risco de desenvolver psicoses (Zammit et al., 2002; Van Os et al., 2002; Henquet et al., 2005a; Arseneault et al., 2002, Fergusson et al., 2003; McGrath et al., 2010). Com base nesses estudos e em uma série de outras linhas de evidência, as revisões em geral concluem que o consumo de cannabis é um fator de risco modificador para esses resultados (Moore et al., 2007; Semple et al., 2005; Degenhardt et al., 2009; Sewell et al., 2010; Fernandez-Espejo et al., 2009). No entanto, existem persistentes preocupações de que a associação pode refletir tendências metodológicas e fatores confundidores não avaliados (Fergusson et al., 2003; Hall et al., 2009). Ou seja, existem ainda questões não resolvidas em torno da natureza da associação e se há efeito causal (Semple et al., 2005).

Vários estudos dos últimos anos deram suporte para uma associação causal entre cannabis e psicoses, incluindo esquizofrenia (Ey et al., 1985, De Andrade, 2010; Henquet et al., 2005b), e há

também evidências de que cannabis altera o curso e prognóstico da esquizofrenia (Fergusson et al., 2005; Degenhardt et al., 2009). Apesar de existirem mecanismos biologicamente plausíveis para a associação relacionada com o sistema dopaminérgico (Henquet et al., 2005a), os mecanismos não são claros (Henquet et al., 2005b). Outra questão clinicamente importante a se saber é se os transtornos psicóticos causados por cannabis são fator de risco para esquizofrenia, uma vez que é comum a ocorrência de episódio de psicose breve antes do diagnóstico de esquizofrenia (Semple et al., 2005).

Numa meta-análise recente, por exemplo, Moore et al. (2007) notaram que após ajuste para várias questões metodológicas, ocorreu uma redução substancial na associação entre o uso de cannabis e posterior desenvolvimento de psicoses, obtendo uma OR ajustada de 1.41 (intervalo de confiança 1.20-1.65, de 95%). Algumas estratégias de estudo, portanto, como pareamento (*sibling pairs*), são úteis para ajudar na avaliação de tais fatores confundidores residuais não mensurados, de tal modo que, se uma associação significativa entre uso de cannabis e ocorrência de psicoses não for detectado após pareamento, isso enfraqueceria de vez o argumento de que tal uso seja um fator modificador para psicoses (Moore et al., 2007).

A adolescência e o período de jovem adulto constituem épocas particularmente vulneráveis do neurodesenvolvimento e a exposição à canabinóides exógenos interfere com o desenvolvimento cerebral, através de mecanismos dopaminérgicos, glutamatérgicos e GABAérgicos (Araripe Neto et al., 2007). Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis* (particularmente em adolescentes e jovens adultos) facilita a manifestação da perturbação em indivíduos vulneráveis. De acordo com a hipótese do desenvolvimento neural, acredita-se que as consequências da exposição à *cannabis* são moduladas pela interação com outros fatores de risco, genéticos e/ou ambientais (De Andrade, 2010).

No entanto, mesmo se fosse possível estabelecer que uma associação exista entre o uso de cannabis e psicoses, livre de fatores de confusão, esta evidência não estabeleceria a direção do nexo de causalidade. Em particular, existem potencialmente dois caminhos causais que podem ligar o consumo de cannabis e psicose (Fergusson et al., 2005).

Em primeiro lugar, o consumo de cannabis pode levar (via mudanças na química cerebral) a um aumento da susceptibilidade a sintomas psicóticos. Alternativamente, aqueles que desenvolvem psicoses podem ter uma maior susceptibilidade ao uso de cannabis como uma consequência de seu estado psicológico. A descrição acima sugere que, para esclarecer melhor o papel de cannabis no desenvolvimento de sintomas psicóticos e psicose, há uma necessidade de mais pesquisas para esclarecer questões relativas ao controle de confundidores residuais e causalidade reversa na associação entre o uso de cannabis e psicose (Fergusson et al., 2005).

Em conjunto, estes dados realçam a importância da busca por informações sobre tal associação, de prevenção primária da Esquizofrenia através da educação para a saúde, da intervenção clínica e de medidas de intervenção na realidade sócio-econômica.

IV. METODOLOGIA

IV.1. ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

O período de publicação de artigos considerado para serem incluídos na revisão será a partir do ano de 2000 em diante (ou seja, a partir dos últimos 14 anos), salvo estudos apontados como de referência na área. As populações alvos de estudos a serem acompanhadas para avaliação dos efeitos do cannabis será de indivíduos na faixa etária de 10 a 75 anos, que fizeram ou fazem uso de cannabis. Os idiomas considerados serão o Português e o Inglês. Os tipos de estudos considerados serão: artigos originais, estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados), estudos observacionais (casos-controles, cortes transversais e coortes) que discriminem a associação entre uso de cannabis e Esquizofrenia propriamente dita (e não apenas com outras psicoses em geral) e, utilizem, para avaliar a associação em questão, medidas numéricas para avaliação do risco, tais como frequência de casos, risco relativo (RR), *odds ratio* (OR), taxa de incidência (IRR) e intervalo de confiança (IC). O texto dos artigos deve estar disponível, na íntegra, para livre acesso.

IV.2. FONTES DE INFORMAÇÃO

As fontes de informação usadas serão as bases de dados do SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>) e PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), principalmente, além de trabalhos sugeridos pelo orientador.

IV.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de pesquisa utilizada foi a busca nos sites supracitados usando descritores específicos como: *cannabis*; *psychosis*; *psychotic*; *disorder*; *schizophrenia* (ou esquizofrenia); *risk* (ou risco) e os descritores booleanos utilizados buscaram as seguintes associações: *cannabis* AND *schizophrenia*; *cannabis* AND *use* AND *risk* AND *schizophrenia* OR *psychosis* OR *psychotic disorders*.

Inicialmente, foram avaliados os trabalhos que associavam *cannabis* e Esquizofrenia da seguinte maneira:

- 1 – Foram pesquisados, através dos descritores supracitados, trabalhos que tivessem no título ou no resumo, o termo: *cannabis* ou *schizophrenia* ou *esquizofrenia*. Foram encontrados 773 artigos.
- 2 – Adicionaram-se os seguintes filtros: para estudos observacionais, com o texto integral disponível gratuitamente, publicados a partir do ano de 2000, nos idiomas inglês e português e que utilizavam humanos. Restaram 141 artigos.
- 4 - Foi realizada leitura do título e do ABSTRACT como pré-seleção, para avaliar se a temática abordada no trabalho coincidia com o objetivo desta revisão. Restaram 13 artigos.

5 – Havia dois artigos duplicados e outro que não citava a Esquizofrenia destacadamente, sendo todos esses excluídos. Foram selecionados no total 10 artigos que preenchiam os critérios pré-estabelecidos para leitura na íntegra.

IV.4. PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca por artigos nos sites PubMed e SciELO, encontrou-se um total de 10 artigos que preenchiam todos os critérios estabelecidos, sendo 8 estudos de coorte e 2 cortes transversais. Com a adição de um artigo recomendado pelo orientador, totalizaram-se 11 artigos incluídos.

IV.5. PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos a partir da leitura dos trabalhos selecionados. Nenhum autor foi contactado para confirmação dos dados.

IV.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: artigos em quaisquer línguas que não o Inglês ou Português; Estudos não disponíveis gratuitamente; Estudos anteriores ao ano 2000; Estudos que não citavam a Esquizofrenia separadamente e Estudos que envolvam animais.

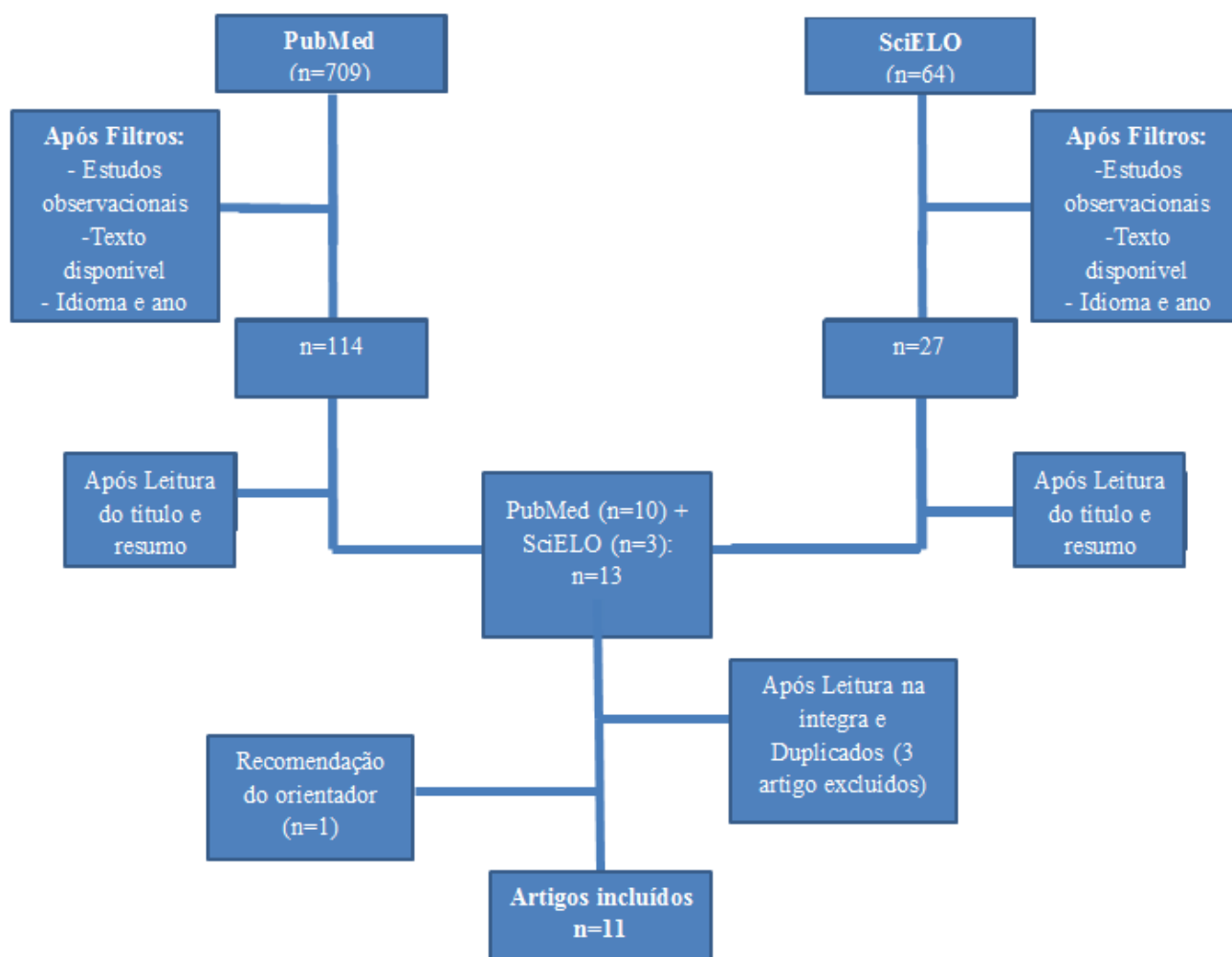
IV.7. ASPECTOS ÉTICOS E DEONTOLÓGICOS

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise e parecer por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo as regras estabelecidas na Resolução CNS-MS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

V. RESULTADOS

Foram encontrados um total de 10 artigos na literatura que atendem aos critérios de inclusão, e um indicado pelo orientador e considerado relevante, totalizando 11 artigos incluídos.

Fluxograma 1: Processo de busca de dados

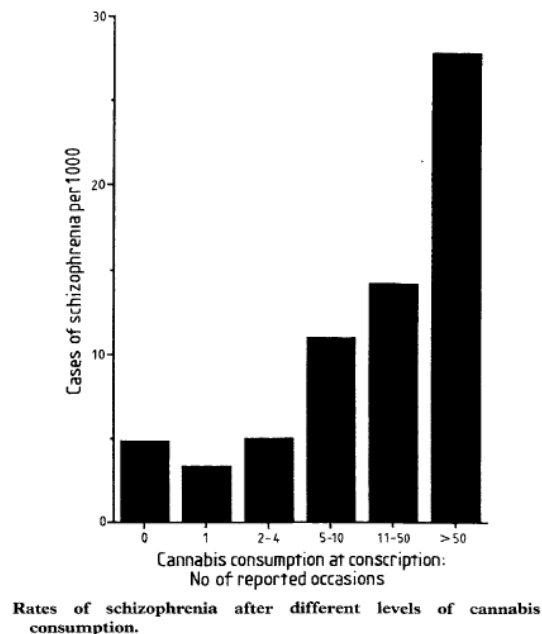


Quadro 1: Artigos incluídos na revisão sistemática

TÍTULO DO ARTIGO	PRIMEIRO AUTOR E ANO	MOTIVO DA INCLUSÃO
Cannabis and Schizophrenia: A longitudinal study of swedish conscripts	Andréasson et al., 1987	Indicado pelo orientador
Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study	Arseneault et al., 2002	Preencheu os critérios
Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study	Zammit et al., 2002	Preencheu os critérios
Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study	Van Os et al., 2002	Preencheu os critérios
Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners	Farrel et al., 2002	Preencheu os critérios
Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-Metyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction	Caspi et al., 2005	Preencheu os critérios
Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms	Fergusson et al., 2005	Preencheu os critérios
Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people	Henquet et al., 2005	Preencheu os critérios
Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey	Wiles et al., 2006	Preencheu os critérios
Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults	McGrath et al., 2010	Preencheu os critérios
Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychosis: 35 years of follow-up of a population-based cohort	Manrique-Garcia et al., 2012	Preencheu os critérios

O artigo “Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts” (Andréasson et al., 1987), considerado um estudo histórico de destaque nessa área, avaliou a associação entre o nível de consumo de cannabis e desenvolvimento de esquizofrenia durante 15 anos de seguimento de um total de 45570 recrutas suecos. A priori, o número de casos de esquizofrenia relatados aumentou em função do aumento do consumo de cannabis, como mostra o gráfico 1 a seguir.

Gráfico I. Fonte: “Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts (Andréasson et al., 1987)



O risco relativo (RR) para esquizofrenia foi de 2.4 no grupo que relatou o uso de cannabis pelo menos uma vez comparado aos não usuários (intervalo de confiança 95%, 1.8-3.3), já o RR obtido entre grandes consumidores de cannabis (uso em mais de cinquenta ocasiões) foi de 6.0 (intervalo de confiança de 95%, 4.0-8.9).

Os resultados obtidos foram: uma relação dose-resposta em função do grau de consumo de cannabis, aumentando o risco relativo (RR) em 1.3, 3.0 e 8.0 vezes com relação a não-usuários (RR: 1.0), respectivamente, para usuários que relataram uso 1-10 vezes, 11-50 vezes e mais de 50 vezes, como mostrado na Tabela 1.

Tabelas 1, 2 e 3. Fonte: “Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts (Andréasson et al., 1987)

TABLE I—CANNABIS CONSUMPTION AND SCHIZOPHRENIA

Consumption (no of occasions)	No (%)	Cases of schizophrenia	Relative risk	95% CI
0	41 280 (90.6)	197	1.0	—
1–10	2836 (6.2)	18	1.3	0.8–2.2
11–50	702 (1.5)	10	3.0	1.6–5.5
> 50	752 (1.7)	21	6.0	4.0–8.9

TABLE II—RELATIVE RISK FOR SCHIZOPHRENIA AMONG HIGH CONSUMERS OF CANNABIS (> 50 times) COMPARED WITH NON-USERS AFTER CONTROL FOR POSSIBLE CONFOUNDERS

Variable controlled for	Cases of schizophrenia		Relative risk (95% CI)
	Observed	Expected	
Contact with police or juvenile authorities	21	4.5	4.7 (3.1–7.1)
Run away from home	21	4.7	4.5 (3.0–6.7)
Father's alcohol habits	20	3.7	5.4 (3.6–8.1)
School adjustment	21	4.5	4.6 (3.1–6.9)
Socioeconomic group	21	3.8	5.6 (3.8–8.2)
Smoking	21	3.5	6.1 (4.1–9.0)
Solvent abuse	21	5.3	4.0 (2.7–5.9)
Alcohol consumption	21	3.2	6.5 (4.4–9.6)
Psychiatric diagnosis at conscription	21	7.3	2.9 (1.9–4.4)
Medication for nervous problems	21	6.4	3.3 (2.2–5.0)
Family member on medication for nervous problems	21	4.2	5.0 (3.3–7.4)

TABLE III—BASELINE VARIABLES AT CONSCRIPTION PREDICTIVE OF SCHIZOPHRENIA IN A LOG-LINEAR MODEL, WITH SIMULTANEOUS CONTROL FOR OTHER VARIABLES

Variable	Level	Relative risk (95% CI)
Psychiatric diagnosis at conscription	1. No	1.0 —
	2. Yes	3.1 (2.1–4.7)
Parents divorced	1. No	1.0 —
	2. Yes	1.8 (1.2–2.8)
Cannabis consumption	1. None	1.0 —
	2. 1–10 times	1.5 (0.6–3.3)
	3. > 10 times	2.3 (1.0–5.3)

O RR manteve-se elevado entre grandes usuários de cannabis (mais de 50 vezes) mesmo após controle de possíveis confundidores, como mostra a Tabela 2. Além disso, analisou-se a influência de alguns fatores preditores de Esquizofrenia na baseline, obtendo-se um RR de 3.1 (IC 95%: 2.1-4.7)

para presença de diagnóstico psiquiátrico no recrutamento, 1.8 (IC 95%: 1.2-2.8) para pais divorciados e 1.5 (IC 95%: 0.6-3.3) para usuários entre 1-10 vezes de cannabis e 2.3 (IC 95%: 1.0-5.3) para usuários mais de cannabis mais de 10 vezes (como mostra a Tabela 3).

No artigo “Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study” (Arseneault et al., 2002), avaliou-se uma amostra de 759 pessoas, com informações completas sobre desfechos psiquiátricos na fase adulta, uso de substâncias ilícitas na fase adolescente e sintomas psicóticos na infância. A amostra foi dividida em três grupos, conforme o uso de cannabis em diferentes faixas de idade: com 15 e 18 anos; 494 controles (65,1% da amostra) nunca usaram ou usaram uma ou duas vezes em ambas as idades; 236 (31,1% da amostra) disseram que usaram três vezes ou mais na idade de 18 anos; e 29 (3,8% da amostra) usaram três vezes ou mais com 15 anos (e todos esses continuaram usando aos 18 anos). Aos 26 anos, foram avaliados sintomas de esquizofrenia e depressão e diagnósticos de esquizofrenia e de depressão. Foi utilizada análise por regressão linear múltipla para avaliar os resultados.

Como resultados, para primeiro uso de cannabis aos 15 anos, obteve-se uma OR: 5.50 (IC de 95%: 1.11-18.21), e o para primeiro uso aos 18 anos, obteve-se OR: 1.65 (IC de 95%: 0.65-4.18). Para indivíduos com sintomas psicóticos na idade de 11 anos e que fizeram uso de cannabis aos 15 e 18 anos, respectivamente, obteve-se as seguintes ORs: 3.12 (IC de 95%: 0.73-13.29) e 1.42 (IC de 95%: 0.54-3.74). Para indivíduos que faziam uso de outras drogas além de cannabis nas idades de 15 e 18 anos, obteve-se, respectivamente, as seguintes ORs: 11.38 (IC de 95%: 1.84-70.45) e 1.95 (IC de 95%: 0.76-5.01).

Tabela 4. Fonte: “Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study” (Arseneault et al., 2002)

Association between cannabis use in adolescence and schizophrenia and depressive symptoms and disorders at age 26 (n=759), controlling for childhood psychotic symptoms and use of other drugs in adolescence

Model*	Predictor	Schizophrenia outcomes				Depression outcomes			
		Schizophrenia symptoms (scores 0-58)		Schizophreniform disorder (n=25; 3.3%)		Depressive symptoms (scores 0-54)		Depressive disorder (n=118; 15.5%)	
		B† (SE)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value	B‡ (SE)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
1†	Cannabis users by age 15	6.91 (0.91)	0.001	4.50 (1.11 to 18.21)	0.035	0.25 (1.93)	0.897	1.02 (0.34 to 3.04)	0.971
	Cannabis users by age 18	1.04 (0.40)	0.009	1.65 (0.65 to 4.18)	0.293	1.98 (0.84)	0.018	1.62 (1.06 to 2.49)	0.028
2‡	Weak psychotic symptoms at age 11	0.68 (0.53)	0.201	4.65 (1.84 to 11.78)	0.001	1.60 (1.13)	0.159	1.45 (0.82 to 2.56)	0.203
	Strong psychotic symptoms at age 11	5.16 (1.39)	0.001	15.97 (3.38 to 75.47)	0.001	-0.55 (2.96)	0.852	0.54 (0.07 to 4.25)	0.554
	Cannabis users by age 15	6.56 (0.91)	0.001	3.12 (0.73 to 13.29)	0.124	0.13 (1.94)	0.946	1.01 (0.34 to 3.02)	0.987
	Cannabis users by age 18	1.03 (0.39)	0.009	1.42 (0.54 to 3.74)	0.473	1.96 (0.84)	0.020	1.61 (1.05 to 2.47)	0.031
3§	Other drug users at age 15 to 18	-0.3 (0.69)	0.615	0.30 (0.05 to 1.62)	0.160	2.48 (1.45)	0.086	1.23 (0.55 to 2.32)	0.743
	Cannabis users by age 15	7.2 (1.07)	0.001	11.38 (1.84 to 70.45)	0.009	-1.75 (2.26)	0.438	0.93 (0.27 to 3.17)	0.905
	Cannabis users by age 18	1.1 (0.42)	0.008	1.95 (0.76 to 5.01)	0.167	1.55 (0.88)	0.078	1.59 (1.01 to 2.49)	0.043

*Model 1 includes the effects of adolescent cannabis use only; model 2 adds to model 1 controls for childhood psychotic symptoms; model 3 adds to model 1 controls for other drug use.

†Estimates for each step are given controlling for socioeconomic status and sex. The socioeconomic status of study members' families was coded into one of six categories based on educational level and income associated with occupations in New Zealand. The scale ranges from 1=unskilled labourer to 6=professional and reflects the average of the highest status of either parent across the seven assessments of the Dunedin study from birth through to age 15.

‡When study members were aged 11, five questions about psychotic symptoms were asked during the interview and were then scored by a psychiatrist (0=no; 1=yes, likely; 2=yes, definitely). Individuals reporting weak psychotic symptoms at age 11 (94 (12.4%) with score of 1) and those reporting strong symptoms (12 (1.6%) with score of ≥2) were compared with individuals who reported no symptoms at all (653 (86.0%).

§Comparison for other drug users at age 15 to 18 (78; 10.3%) was made with individuals who reported “never” using other drugs at ages 15 and 18 (681; 89.7%). Other drugs refer to substances such as glue, cocaine, and opiates.

¶Confidence intervals for regression coefficients (B) can be calculated using the standard error of the estimate, based on the formula: $B \pm (1.96 * SE)$.

Em outro estudo, intitulado “Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people” (Henquet et al., 2005a), que consiste numa coorte prospectiva, com período de seguimento de 4 anos, realizado na cidade e distritos de Munique (Alemanha). Foram seguidas 2437 pessoas jovens (entre 14 e 24 anos) com ou sem predisposição para psicoses a nascidas entre 1 de junho de 1970 e 31 de maio de 1981. Os participantes foram avaliados quanto ao uso de cannabis, às psicoses e predisposição à psicose através da versão de Munique da entrevista para diagnóstico internacional composta (M-CIDI) (World Health Organization, 1998). Adicionalmente, os participantes completaram um relatório de auto-relato dos sintomas (SCL-90-R) (Derogatis, 1994).

Nesses estudo ficou definido que indivíduos que ao longo da vida usaram cannabis 5 vezes ou mais na linha de base foram considerados expostos a cannabis. A exposição a cannabis na linha de base foi definida como o uso 5 vezes ou mais e a frequência do uso (menos de uma vez ao mês; 3 a 4 vezes no mês; 1 a 2 vezes na semana; 3 a 4 vezes na semana e quase diariamente. O uso de cannabis no seguimento foi avaliado como uso 5 vezes ou mais durante os quatro anos de seguimento.

Como resultados, entre o total de indivíduos portadores de pelo menos dois sintomas psicóticos durante seguimento (25.3% dos indivíduos), obteve-se para os usos de cannabis: menos que uma vez ao mês, entre 3-4 vezes so mês, entre 1-2 vezes na semana, entre 3-4 vezes na semana e

quase diariamente, respectivamente, as seguintes percentagens dentre esse total: 2.9%, 5.7%, 4.0%, 4.6% e 8.0%, como visualizado na Tabela 5. A diferença no risco para desenvolvimento de transtornos psicóticos entre indivíduos consumidores de cannabis foi de 5.6% (IC de 95%: 0.4-10.8) entre indivíduos sem predisposição a transtornos psicóticos na baseline e, 23.8% (IC de 95%: 7.9-39.7) para indivíduos que já tinham predisposição a transtornos psicóticos na baseline (Tabela 6).

Tabelas 5 e 6. Fonte: “Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people” (Henquet et al., 2005a)

Table 1 Patterns of cannabis use at baseline and psychotic symptoms at follow up. Figures are numbers (percentages) of participants

Cannabis use at baseline	Any psychotic symptom at follow up		At least two psychotic symptoms at follow up	
	Yes (n=424)	No (n=2013)	Yes (n=174)	No (n=2263)
Any use (≥5 times)	82 (19.3)	238 (11.8)	44 (25.3)	276 (12.2)
Cumulative frequency*:				
None	342 (80.7)	1775 (88.2)	130 (74.7)	1987 (87.8)
<1 times/month	13 (3.1)	69 (3.4)	5 (2.9)	77 (3.4)
3-4 times/month	18 (4.2)	62 (3.1)	10 (5.7)	70 (3.1)
1-2 times/week	17 (4.0)	40 (2.0)	7 (4.0)	50 (2.2)
3-4 times/week	12 (2.8)	21 (1.0)	8 (4.6)	25 (1.1)
Almost daily	22 (5.2)	46 (2.3)	14 (8.0)	54 (2.4)

*Some percentages do not total 100 because of rounding.

Table 4 Interactions between any cannabis use and predisposition for psychosis

Cannabis use at baseline	No with psychosis outcome*	No without psychosis outcome*	Risk of psychotic symptoms at follow up	Difference in risk	
				Unadjusted	Adjusted† (95% CI)
No predisposition for psychosis at baseline					
None	294	1642	15%	6%	5.6% (0.4 to 10.8) P=0.033
Any (≥5 times)	59	216	21%		
Predisposition for psychosis at baseline‡					
None	47	133	26%	25%	23.8% (7.9 to 39.7) P=0.003
Any (≥5 times)	23	22	51%		

*Numbers total 2436 because of one missing value on predisposition for psychosis at baseline.

†Age, sex, socioeconomic status, urbanicity, childhood trauma, and predisposition for psychosis at follow up. Test for additive interaction 18.2% adjusted difference in risk (95% confidence interval 1.6 to 34.8), P=0.032 (tests whether risk difference in “predisposition” group is significantly greater than risk difference in “no predisposition” group).

‡Total score ≥90th centile on “paranoid ideation” and “psychoticism” subscales of symptom checklist.

O estudo “Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort” (Manrique-Garcia et al., 2012) baseou-se numa coorte com 50 087 recrutas militares com dados do uso de cannabis na adolescência tardia. Os indivíduos foram seguidos durante 35 anos e observou-se o surgimento de transtornos psicóticos. A OR entre usuários frequentes de cannabis comparando-se a não-usuários foi 3.7 (IC de 95%, 2.3-5.8) para esquizofrenia, 2.2 (IC de 95%, 1.0-4.7) para psicoses breves e 2.0 (IC de 95% 0.8-4.7) para outras

psicoses não-afetivas, como observado na Tabela 7. O estudo realizou um seguimento adicional da coorte sueca (31).

Nos resultados por década de seguimento para esquizofrenia, as ORs ajustadas para grandes consumidores (mais que 50 vezes), entre os anos 70-79, 80-89, 90-99 e 2000-2007 foram, respectivamente: 4.1 (IC de 95%: 2.2-7.6), 3.9 (IC de 95%: 1.6-9.4), 2.5 (IC de 95%: 0.7-9.0) e 2.7 (0.5-14.0), como descrito na Tabela 8.

Tabelas 7 e 8. Fonte: “Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort” (Manrique-Garcia et al., 2012)

Table 2. ORs for psychotic outcomes by reported frequency of cannabis use

Cannabis use	Schizophrenia				Brief psychosis				Other non-affective psychoses			
	No. of exposed	No. of cases	Crude OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)	No. of exposed	No. of cases	Crude OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)	No. of exposed	No. of cases	Crude OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
Never	37 328	255	1	1	37 073	119	1	1	37 073	104	1	1
Once	1044	4	0.5 (0.2-1.4)	0.6 (0.3-1.8)	1040	4	1.2 (0.4-3.2)	1.1 (0.4-3.0)	1040	5	1.6 (0.6-4.1)	1.8 (0.7-4.7)
2-4 times	1363	12	1.3 (0.7-2.3)	1.3 (0.7-2.4)	1351	6	1.2 (0.5-2.8)	1.2 (0.5-3.1)	1351	2	0.5 (0.1-2.1)	0.4 (0.1-2.0)
5-10 times	796	8	1.4 (0.7-2.9)	1.3 (0.6-2.6)	788	3	1.2 (0.4-3.7)	0.9 (0.3-2.9)	788	3	1.3 (0.4-4.2)	1.1 (0.3-3.7)
11-50 times	645	11	2.5 (1.3-4.5)	1.9 (1.0-3.6)	634	7	3.4 (1.5-7.3)	2.5 (1.1-5.5)	634	5	2.7 (1.1-6.8)	1.8 (0.7-4.9)
>50 times	767	32	6.3 (4.3-9.2)	3.7 (2.3-5.8)	735	10	4.2 (2.2-8.2)	2.2 (1.0-4.7)	735	7	3.3 (1.5-7.2)	2.0 (0.8-4.7)
Total	41 943	322			41 621	149			41 621	126		
p value for trend			<0.01				<0.01				0.09	

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

*Diagnosis of psychiatric illness on conscription, disturbed behaviour, low IQ score, brought up in a city, cigarette smoking.

Table 3. Adjusted ORs for psychotic outcomes by decade of first admission for psychotic disorder

	Total population, n	1970-1979		1980-1989		1990-1999		2000-2007	
		Cases, n	Adjusted* OR (95% CI)	Cases, n	Adjusted* OR (95% CI)	Cases, n	Adjusted* OR (95% CI)	Cases, n	Adjusted* OR (95% CI)
Schizophrenia									
Never used cannabis	37 328	117	1	76	1	46	1	16	1
Ever used cannabis ^b	4615	40	2.2 (1.4-3.3)	17	1.9 (1.1-3.5)	7	1.2 (0.5-2.8)	3	0.7 (0.2-3.0)
> 50 times	767	18	4.1 (2.2-7.6)	8	3.9 (1.6-9.4)	3	2.5 (0.7-9.0)	3	2.7 (0.5-14.0)
Brief-psychosis									
Never used cannabis	37 073	18	1	46	1	42	1	13	1
Ever used cannabis ^b	4548	5	1.8 (0.6-5.6)	8	1.0 (0.4-2.3)	11	1.5 (0.7-3.1)	6	3.9 (1.3-11.8)
> 50 times	735	1	1.2 (0.1-10.0)	5	3.4 (1.1-10.9)	4	2.1 (0.6-7.1)	-	-

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

*Diagnosis of psychiatric illness on conscription, disturbed behaviour, low IQ score, brought up in a city, cigarette smoking.

^bThe category 'ever used cannabis' comprises all who reported cannabis use, including those who reported '> 50 times'.

No artigo intitulado “Association between Cannabis use and Psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of 29 young adults” (McGrath et al., 2010), foram avaliados 3801 adultos jovens nascidos entre 1981 e 1984, num hospital na cidade de Brisbane, Austrália. O uso de cannabis e 3 tipos de psicoses (psicoses não-afetivas, alucinações e score de delírios de Peters et al.) (Peters et al., 1999) foram avaliadas no ano 21 do seguimento. Associação entre o tempo desde

o primeiro uso de cannabis e relatos de psicoses foram avaliados ajustando a idade, sexo, doença mental dos pais e alucinações no ano 14 do seguimento.

Para aqueles com o primeiro uso há 6 anos ou mais, houve um significativo aumento do risco de psicoses não-afetivas (adjusted OR: 2.2; IC de 95%, 1.1-4.5), para aqueles com primeiro uso há 4-5 anos, OR ajustada foi de 1.6 (IC de 95%: 0.8-3.2) e aqueles com duração do primeiro uso menor que 3 anos, a OR foi 1.5 (IC de 95%: 0.6-1.1), como pode ser visto na Tabela 10. As ORs não ajustadas para transtornos psicóticos não-afetivos em função de variáveis demográficas e outras covariáveis (sexo; idade do indivíduo no ano 21 do seguimento; doença mental nos pais e auto-relato de alucinações visuais ou auditivas aos 14 anos), foram, respectivamente: 1.7 para mulheres (IC de 95%: 1.0-2.8), 2.9 para idade entre 21-23 anos (IC de 95%: 1.4-5.8), 0.8 para doença mental nos pais (IC de 95%: 0.5-1.5) e 2.2 para auto-relato de alucinações aos 14 anos (IC de 95%: 1.3-3.9), como observado na Tabela 9.

Tabelas 9 e 10. Fonte: “Association between Cannabis use and Psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of 30 young adults” (McGrath et al., 2010)

Covariate	No. (%) ^a	Unadjusted OR (95% CI)		
		Nonaffective Psychosis	PDI Total Score (Highest vs Lowest Quartile)	CIDI Hallucination Item Endorsement
Sex				
M	1806 (47.5)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
F	1995 (52.5)	1.7 (1.0-2.8) ^b	1.4 (1.2-1.7) ^b	1.5 (1.1-2.0) ^b
Cohort member age at 21-y follow-up, y				
18-20	2599 (68.8)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
21-23	1178 (31.2)	2.9 (1.4-5.8) ^b	0.7 (0.6-0.8) ^b	0.9 (0.7-1.2)
Parental mental illness ^c	1122 (29.5)	0.8 (0.5-1.5)	1.3 (1.1-1.6) ^b	1.2 (0.9-1.6)
Youth Self-Report age 14 y auditory or visual hallucinations ^d	601 (15.8)	2.2 (1.3-3.9) ^b	2.6 (2.0-3.4) ^b	3.2 (2.4-4.3) ^b

Abbreviations: CI, confidence interval; CIDI, Composite International Diagnostic Interview; OR, odds ratio; PDI, Peters et al Delusions Inventory.

^aTotals may vary because of missing values.

^bSignificant finding.

^cSchizophrenia, alcohol abuse/dependence, depression, or anxiety.

^dSometimes or often.

Duration Since First Cannabis Use, y	Nonaffective Psychosis, No. (%) ^a		Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)	
	Absent	Present	Model 1 ^b	Model 2 ^c
Never	1246 (51.3)	26 (40.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
≤3	482 (19.8)	15 (23.1)	1.5 (0.6-1.1)	1.5 (0.8-2.9)
4-5	399 (16.4)	12 (18.5)	1.6 (0.8-3.2)	1.6 (0.8-3.2)
≥6	310 (12.72)	12 (18.5)	2.2 (1.1-4.6) ^d	2.1 (1.002-4.3) ^d

^aTotals may vary because of missing values.

^bAdjusted for sex and age at testing. Test of linear trend: Wald $\chi^2=6.8$; $P=.009$.

^cAdjusted for sex, age at testing, hallucinations at age 14 years, and parental mental illness. Test of linear trend: Wald $\chi^2=5.8$; $P=.02$.

^dSignificant finding.

No artigo “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” (Caspi et al., 2006), diante de evidências na literatura de que o

uso de cannabis por pessoas jovens é um fator de risco considerável para sintomas psicóticos na fase adulta, tal como os característicos da Esquizofrenia, formulou-se a hipótese de que algumas pessoas seriam geneticamente vulneráveis aos efeitos deletérios da cannabis.

A partir dessa hipótese, realizou um estudo longitudinal de uma coorte de nascimento (1037 crianças, 52% homens) para avaliar, através da análise de um polimorfismo funcional do gene da *catechol-O-methyltransferase* (COMT), o porquê de algumas pessoas desenvolverem psicoses pelo uso de cannabis, e outras não desenvolverem.

Dentre os resultados, os indivíduos que faziam uso de cannabis e também portadores de genótipo COMT Val/Val apresentaram maiores percentuais aos 26 anos, quando comparados aos outros genótipos, de: desordem esquizofreniforme, auto-relatos de ilusões, alucinações e sintomas psicóticos em geral, como mostrado no Gráfico II. O diagnóstico de desordem esquizofreniforme em adolescentes genótipo COMT Val/Val, que não fizeram uso de cannabis na adolescência, ocorreu em 1,4% dos indivíduos, enquanto que, em adolescentes com início de uso precoce de cannabis, ocorreu em 13,0%. Em indivíduos genótipo Met/Met que não usaram cannabis na adolescência, encontrou-se 4,0% de desordem esquizofreniforme, e, naqueles com uso precoce na adolescência, um total de 4,2%. Em indivíduos adultos genótipo COMT Val/Val que não relataram uso de cannabis na adolescência, o uso de cannabis na fase adulta ocorreu em 25,7% dos indivíduos, enquanto que, naqueles com início precoce do uso de cannabis na adolescência, o uso de cannabis na fase adulta ocorreu em 71,7% das pessoas. Em adultos genótipo COMT Met/Met que relataram o não uso de cannabis na adolescência, encontrou-se um total de 21,8% de usuários de cannabis na fase adulta, e entre aqueles que fizeram uso precoce na adolescência, encontrou-se 70,2%, como se observa na Tabela 11.

Gráfico II. Fonte: “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” (Caspi et al., 2005)

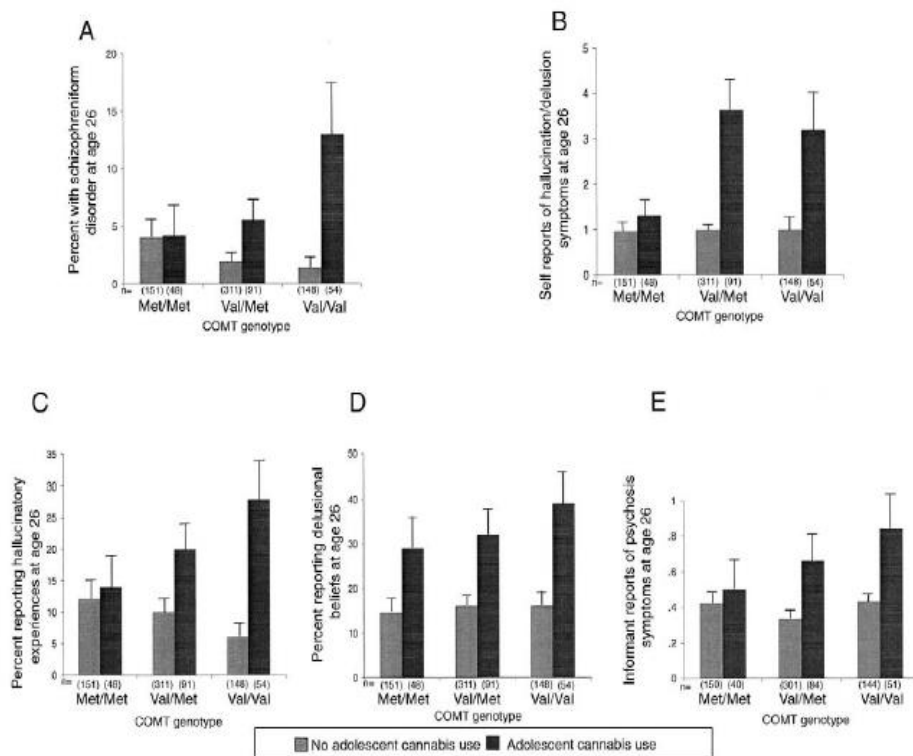


Tabela 11. Fonte: “Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction” (Caspi et al., 2005)

Table 3. Comparisons of the Three (Genotype) by Two (Adolescent-Onset Cannabis Use) Groups on Covariates and Outcomes

Covariates ^a	Non-Cannabis-Using Adolescents			Early-Onset Adolescent Cannabis Users		
	Met/Met (n = 151)	Val/Met (n = 311)	Val/Val (n = 148)	Met/Met (n = 48)	Val/Met (n = 91)	Val/Val (n = 54)
Adult cannabis use (%) ^b	21.8	25.2	25.7	70.2	69.6	71.7
Adolescent use of drugs other than cannabis (%) ^c	1.3	1.0	2.0	41.7	40.0	42.6
Adult use of amphetamines and hallucinogens (%) ^d	15.2	16.7	16.2	52.1	50.6	50.0
Childhood psychotic symptoms (%) ^e	15.4	10.0	13.6	21.6	18.3	14.3
Childhood IQ (M, SD)	110 (13)	107 (13)	108 (14)	107 (13)	107 (13)	107 (12)
Adolescent conduct disorder (%) ^f	10.5	11.5	16.9	52.1	42.4	46.3
Outcomes						
Diagnosis of schizophreniform disorder (%)	4.0	2.3	1.4	4.2	5.5	13.0
Self-reports of psychotic symptoms (M, SD)	.96 (2.8)	.99 (2.8)	.98 (3.1)	1.3 (2.4)	3.6 (6.7)	3.2 (7.1)
Evidence of hallucinatory experiences (%)	12.6	9.7	6.8	14.6	22.0	27.8
Evidence of delusional beliefs (%)	14.6	16.4	15.5	29.2	31.9	38.9
Informant reports of psychotic symptoms (M, SD)	.42 (.71)	.33 (.54)	.44 (.67)	.50 (.87)	.66 (1.1)	.84 (1.1)

^aThe covariates offer alternative explanations of the obtained $G \times E$ results. There was no significant association between genotype and any of the covariates (all p values exceed .35). There was a significant association between adolescent-onset cannabis use and adult cannabis use ($p < .001$), use of other drugs in adolescence ($p < .001$), use of amphetamines and hallucinogens in adulthood ($p < .001$), and adolescent conduct disorder ($p < .001$), but not between adolescent-onset cannabis use and childhood psychotic symptoms ($p = .06$) and childhood IQ ($p = .27$). Moreover, the observed $G \times E$ interaction could not be accounted for by the pattern of associations in the six exposure cells; that is, when stratified by adolescent-onset cannabis use, the three genotype groups did not differ from each other on any of the covariates.

^bPercent study members reporting using cannabis, on average, on a monthly basis at age 21 years, 26 years, or both.

^cPercent study members reporting trying other drugs at age 15 years, 18 years, or both.

^dPercent study members reporting using amphetamines, hallucinogens, or both at age 21 years, 26 years, or both.

^ePercent study members reporting “strong” or “weak” psychotic symptoms at age 11 years.

^fPercent study members meeting diagnostic criteria for conduct disorder between ages 11 and 18 years.

No artigo “Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study” (Zammit et al., 2002), foi realizado um seguimento adicional da coorte histórica sueca (Andréasson et al., 1987), estendendo o período de seguimento para identificar casos adicionais, obtendo um maior número de indivíduos analisados (45570 da coorte sueca e 50053 do presente estudo).

Os objetivos mantiveram-se semelhantes aos da coorte sueca, buscando-se estabelecer a associação entre o uso de cannabis na adolescência e risco de esquizofrenia, considerando a possibilidade de fatores confundidores, como uso de outras drogas e traços de personalidade, estarem influenciando no resultado.

Os resultados obtidos pelo estudo foram: dos 50053 indivíduos, 362 receberam diagnóstico de esquizofrenia no ano de 1996. Informações sobre uso de drogas foram perdidas em 16 (4.4%) dos indivíduos que desenvolveram esquizofrenia e em 1522 (3.1%) dos não casos. Em função da frequência de uso de cannabis, as ORs ajustadas para esquizofrenia obtidas para usuários de cannabis entre 11-50 vezes foi de 2.2 (IC de 95%: 1.2-4.0), enquanto para usuários mais de 50 vezes foi de 3.1 (IC de 95%: 1.7-5.5), como se nota na Tabela 12. Já para indivíduos que fizeram uso apenas de cannabis, as ORs ajustadas para esquizofrenia de consumidores entre 11-50 vezes e mais de 50 vezes

foram, respectivamente, 0.8 (IC de 95%: 0.1-6.0) e 6.7 (IC de 95%: 2.1-21.7). E em indivíduos que já fizeram qualquer uso apenas de cannabis, a OR ajustada foi de 1.9 (IC de 95%: 1.1-3.1), como se observa na Tabela 13.

Tabelas 12 e 13. Fonte: “Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study” (Zammit et al., 2002)

Table 2 Crude and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for developing schizophrenia any time after conscription in subjects who have ever used cannabis

Drug use	No of subjects	No (%) of subjects developing schizophrenia	Odds ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Cannabis ever†	5391	73 (1.4)	2.2 (1.7 to 2.8)	1.5 (1.1 to 2.0)
Frequency of use of cannabis (ever):				
None	36 429	215 (0.6)	1.0†	1.0†
Once	608	2 (0.3)	0.6 (0.1 to 2.2)	0.6 (0.1 to 2.3)
2-4 times	1380	8 (0.6)	1.0 (0.5 to 2.0)	0.9 (0.4 to 1.9)
5-10 times	806	9 (1.1)	1.9 (1.0 to 3.7)	1.4 (0.7 to 2.8)
11-50 times	689	13 (1.9)	3.2 (1.8 to 5.7)	2.2 (1.2 to 4.0)
>50 times	731	28 (3.8)	6.7 (4.5 to 10.0)	3.1 (1.7 to 5.5)
Linear trend for frequency of use	—	—	1.4 (1.3 to 1.5)	1.2 (1.1 to 1.4)

*Adjusted for diagnosis at conscription to IQ score to poor social integration to disturbed behaviour to cigarette smoking to and place of upbringing.

†No drug use as baseline comparison.

Table 5 Adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for developing schizophrenia any time after conscription for subjects taking cannabis only

Drug use	No of subjects	No (%) of subjects developing schizophrenia	Odds ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Cannabis ever†	1635	18 (1.1)	1.9 (1.2 to 3.0)	1.9 (1.1 to 3.1)
Frequency of use of cannabis (ever):				
None	36 429	215 (0.6)	1.0†	1.0†
Once	245	0	—	—
2-4 times	499	5 (1.0)	1.7 (0.7 to 4.2)	1.9 (0.8 to 4.8)
5-10 times	255	3 (1.2)	2.0 (0.6 to 6.3)	1.7 (0.5 to 5.7)
11-50 times	176	1 (0.6)	1.0 (0.1 to 6.9)	0.8 (0.1 to 6.0)
>50 times	70	4 (5.7)	10.2 (3.7 to 28.3)	6.7 (2.1 to 21.7)
Linear trend for frequency of use	—	—	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.0 to 1.5)

*Adjusted for diagnosis at conscription, IQ score, poor social integration, disturbed behaviour, cigarette smoking, and place of upbringing.

†No drug use as baseline comparison.

No artigo intitulado “Cannabis use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study” (Van Os et al., 2002), o estudo fez parte do Netherlands Mental Health Survey and Inclusive Study (NEMESIS), um estudo longitudinal da prevalência, incidência, curso e consequências de transtornos psiquiátricos na população holandesa geral. Um total de 7076 indivíduos foi selecionado para participar do estudo, que se iniciou em 1996 (baseline), com avaliação no primeiro (1997) e terceiro (1999) anos de seguimento. No primeiro ano de seguimento (T1) 5618 participaram e, no terceiro ano (T2), 4848 sujeitos participaram.

Dentre os resultados em T2, as ORs ajustadas para transtornos psicóticos que necessitam de tratamento, em função do consumo de cannabis no menor nível (até 3 dias por mês) e no maior nível (quase diariamente) foram, respectivamente: 5.10 (IC de 95%: 0.66-39.21) e 47.77 (IC de 95%: 5.91-385.94), como mostrado na Tabela 14. Ao avaliar-se separadamente o efeito de cannabis e de outras drogas no surgimento de transtornos psicóticos, obteve-se as ORs 12.01 (IC de 95%: 2.24-64.34) para uso apenas de cannabis na baseline, e 9.55 (IC de 95%: 0.90-101.52), para uso de outras drogas na baseline (psicoestimulantes, cocaína, feniclidina e drogas psicodélicas), como se observa na Tabela 15.

Tabelas 14 e 15. Fonte: “Cannabis use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study” (Van Os et al., 2002)

TABLE 2. Associations between cannabis use and time 2 psychosis outcome, the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study, 1996–1999

Cannabis exposure	T2* psychosis outcome											
	BPRS* any psychosis (n = 38)				BPRS pathology-level psychosis (n = 10)				Needs-based diagnosis of psychotic disorder (n = 7)			
	OR*	95% CI*	Adjusted† OR	95% CI	OR	95% CI	Adjusted† OR	95% CI	OR	95% CI	Adjusted† OR	95% CI
Baseline any use	3.25	1.48, 7.15	2.76	1.18, 6.47	28.54	7.34, 110.91	24.17	5.44, 107.46	16.15	3.60, 72.47	12.01	2.24, 64.34
Cumulative frequency												
No use‡	1		1		1		1		1		1	
Lowest level	1.37	0.42, 4.52	1.23	0.36, 4.23	9.18	1.53, 55.18	7.90	1.15, 54.09	9.18	1.53, 55.18	5.10	0.66, 39.21
Middle level	7.10	1.63, 30.91	4.90	10.4, 23.14	71.55	11.58, 441.94	54.46	7.17, 413.73	—§		—§	
Highest level	11.32	3.29, 38.99	6.81	1.79, 25.92	114.03	22.17, 586.50	74.67	11.76, 474.32	73.72	11.92, 455.76	47.77	5.91, 385.94
Linear trend¶	2.23	1.53, 3.24	1.89	1.25, 2.85	4.96	3.08, 8.00	4.27	2.44, 7.45	3.97	2.22, 7.10	3.53	1.76, 7.09

* T2, time 2 (between 1997 and 1999); BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale (Psychol Rep 1962;10:799–812); OR, odds ratio; CI, confidence interval.

† Adjusted for age, sex, ethnic group, single marital status, level of education, urbanicity, and level of discrimination.

‡ Reference category.

§ No exposed persons had the outcome.

¶ The increase in risk with one unit change in cannabis frequency.

TABLE 4. Effects of cannabis use on psychosis in relation to use of other substances, the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study, 1996–1999

Drug exposure	T2* psychosis outcome					
	BPRS* any psychosis (n = 38)		BPRS pathology-level psychosis (n = 10)		Needs-based diagnosis of psychotic disorder (n = 7)	
	Adjusted† OR ⁺	95% CI ⁺	Adjusted† OR	95% CI	Adjusted† OR	95% CI
Separate effects						
Baseline any use						
Cannabis‡	2.76	1.18, 6.47	24.17	5.44, 107.46	12.01	2.24, 64.34
Other drugs‡,§	5.38	1.48, 19.56	23.47	4.99, 110.35	9.55	0.90, 101.52
Cumulative frequency¶						
Cannabis‡	1.89	1.25, 2.85	4.27	2.44, 7.45	3.53	1.76, 7.09
Other drugs‡	2.57	1.31, 5.04	4.59	2.17, 9.74	2.84	0.95, 8.49
Jointly entered in the same model						
Baseline any use						
Cannabis‡	2.11	0.78, 5.71	16.93	3.33, 86.13	10.51	1.75, 63.21
Other drugs‡	2.99	0.68, 13.25	3.95	0.77, 20.27	1.89	0.15, 23.57
Cumulative frequency¶						
Cannabis‡	1.65	1.00, 2.73	3.73	1.99, 7.01	3.47	1.64, 7.37
Other drugs‡	1.64	0.71, 3.80	1.83	0.75, 4.50	1.09	0.26, 4.52

* T2, time 2 (between 1997 and 1999); BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale (Psychol Rep 1962;10:799–812); OR, odds ratio; CI, confidence interval.

† Adjusted for age, sex, ethnic group, single marital status, level of education, urbanicity, and level of discrimination.

‡ Reference category, those subjects who did not use cannabis or other drugs at baseline (baseline any use) or at all three time points (cumulative frequency).

§ Psychostimulants, cocaine, phencyclidine (PCP), and psychedelics were combined into one group of “other drugs.”

¶ Linear trend for the adjusted odds ratio: an increase in risk with one unit change in cannabis frequency.

No artigo “Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms” (Fergusson et al., 2005), avaliou-se a possível associação causal entre o uso de cannabis e psicoses, através de um estudo longitudinal (coorte de nascimento), que seguiu 1265 crianças neo-zelandesas (635 do sexo masculino e 630 feminino) por um período de 25 anos. O estudo é parte do Christchurch Health and Development Study (CHDS). Os sintomas psicóticos foram avaliados nas idades 18, 21 e 25 anos.

Dentre os resultados, indivíduos que faziam uso diário de cannabis nos últimos 12 meses do seguimento, avaliados nas idades de 18, 21 e 25 anos, apresentaram as seguintes médias de sintomas psicóticos: 1.64; 1.61 e 1.95 ($p < 0.0001$), como visto na Tabela 16.

Tabela 16. Fonte: “Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms” (Fergusson et al., 2005)

Table 1 Mean psychotic symptoms (number of subjects) by frequency of cannabis use (past 12 months) at 18, 21 and 25 years.

Age (years)	Frequency of cannabis use (past 12 months)					P
	Never	Less than monthly	At least monthly	At least weekly	Daily	
18	0.64 (598)	0.95 (242)	1.07 (82)	1.93 (70)	1.64 (33)	<0.0001
21	0.69 (538)	1.00 (215)	1.14 (100)	1.48 (94)	1.61 (64)	<0.0001
25	0.60 (559)	0.89 (232)	0.93 (76)	1.15 (81)	1.95(55)	<0.0001

As IRRs para os três modelos estabelecidos para ajuste de variáveis (modelos 1, 2 e 3), entre usuários diários de cannabis nos últimos 12 meses antes da avaliação foram: 1.56 (IC de 95%: 1.20-2.04) para o Modelo 1, 1.55 (1.21-1.99) para o Modelo 2 e 1.77 (IC de 95%: 1.28-2.44) para o Modelo 3, como mostra a Tabela 17. Na análise do efeito recíproco dos sintomas psicóticos no predisposição para uso de cannabis, utilizou-se do coeficiente B, que representa uma estimativa do efeito médio do consumo de cannabis no surgimento de sintomas psicóticos. Obteve-se, para o efeito do uso de cannabis em sintomas psicóticos, no Modelo 2, 0.352 ($p < 0.0001$) e, para o efeito dos sintomas psicóticos no uso de cannabis (efeito recíproco) -0.045 ($p > 0.25$), como se observa na Tabela 18.

Tabelas 17 e 18. Fonte: “Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms” (Fergusson et al., 2005)

Table 2 Estimated incidence rate ratios (95% CI) of psychotic symptoms by level of cannabis use after adjustment for covariates.

Covariate adjustment model	Frequency of cannabis use (past 12 months)					P
	Never	Less than monthly	At least monthly	At least weekly	Daily	
Model 1: population averaged (observed fixed ¹ and time dynamic ² covariates)						
IRR	1 (95% CI)	1.12 (1.05–1.20)	1.25 (1.09–1.43)	1.40 (1.14–1.71)	1.56 (1.20–2.04)	<0.001
Model 2: random effects (observed fixed ¹ and time dynamic ² covariates)						
IRR	1 (95% CI)	1.12 (1.05–1.19)	1.24 (1.10–1.41)	1.39 (1.15–1.68)	1.55 (1.21–1.99)	<0.001
Model 3: fixed effects (non-observed fixed and observed ² time dynamic covariates)						
IRR	1 (95% CI)	1.15 (1.06–1.25)	1.33 (1.13–1.56)	1.53 (1.20–1.95)	1.77 (1.28–2.44)	<0.001

¹Observed fixed covariates included: gender; parental education; family socio-economic status; family living standards; changes of parents; parental alcohol problems; parental illicit drug use; parental depression/anxiety; parental criminality; childhood sexual abuse; childhood physical abuse; neuroticism; novelty seeking; self-esteem; parental attachment; child IQ. ²Observed time dynamic covariates included: prior psychotic symptoms; prior frequency of cannabis use; concurrent and prior mental disorders (major depression, anxiety disorders, alcohol dependence, nicotine dependence, illicit drug dependence, conduct disorder/aspd); adverse life events; deviant peer affiliations.

Table 3 Estimated reciprocal effects of frequency of cannabis use and psychotic symptoms for alternative structural equation models.

Model	Effect of cannabis use on psychotic symptoms		Effect of psychotic symptoms on cannabis use	
	B (SE)	P	B (SE)	P
Model 1: autoregressive model on observed variables	0.154 (.044)	<0.001	- 0.094 (.047)	<0.05
Model 2: autoregressive model incorporating non-observed fixed effects	0.352 (.087)	<0.001	- 0.045 (.043)	>0.25

Goodness of fit indices: (a) for model 1, LR $\chi^2(4) = 7.6, P > 0.10$; RMSEA = 0.03, $P > 0.80$; SRMR = 0.029; CFI = 0.998. (b) For model 2, LR $\chi^2(5) = 4.00, P > 0.50$; RMSEA = 0.00, $P > 0.98$; SRMR = 0.017; CFI = 1.00.

No artigo “Self-reported psychotic symptoms in the general Population: Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey” (Wiles et al., 2006), objetivou-se estimar a incidência de sintomas psicóticos e os fatores de risco para esse sintomas (sendo o uso de cannabis um deles, mas não o único avaliado) através do seguimento durante 18 meses de membros de uma pesquisa nacional na Grã-Bretanha (British National Survey of Psychiatric Morbidity). Status conjugal, score de QI, tipo de área onde viveu, tamanho do grupo de suporte primário do participante, tabagismo, score AUDIT para alcoolismo e uso de cannabis foram algumas das variáveis analisadas separadamente como fatores de risco para sintomas psicóticos.

Entre os resultados, ao avaliar-se a influência do uso prévio de cannabis e os sintomas psicóticos relatados durante o seguimento, nota-se uma OR de 1.09 (IC de 95%: 0.47-2.54) para indivíduos que usaram cannabis no ano anterior à baseline, uma OR de 3.40 (IC de 95%: 1.50-7.73) para aqueles dependentes de cannabis (definido como pelo menos uma resposta positiva para: uso diário por 2 ou mais semanas; sentimento de dependência; incapacidade de parar o uso; necessidade de maior quantidade para o mesmo efeito ou sintomas de abstinência), como mostra a Tabela 19.

Após ajuste para score de QI e estado civil, obteve-se as seguintes ORs para incidência de sintomas psicóticos em função do consumo de cannabis: 0.72 (IC de 95%: 0.30-1.75) para aqueles que fizeram uso no ano anterior à baseline, mas não dependentes e 1.47 (IC de 95%: 0.55-3.94) para aqueles dependentes do uso de cannabis, como apresentado na Tabela 20.

Tabelas 19 e 20. Adaptadas de: “Self-reported psychotic symptoms in the general Population: Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey” (Wiles et al., 2006)

Table: Univariable predictors of incident self-reported psychotic symptoms

VARIABLE	N	OR	95% CI
Cannabis use	-----		
Not used in year prior to baseline	1629	1.00	
Used in year prior to baseline but not dependent	109	1.09	0.47 - 2.54
Dependent on cannabis	57	3.40	1.50 – 7.73

Table: Multivariable predictors of incident self-reported psychotic symptoms

VARIABLE	N	MULTIVARIABLE PREDICTORS		ADJUSTED FOR CANNABIS USE, IQ SCORE AND MARITAL STATUS	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Cannabis use	-----				
Not used in year prior to baseline	1629			1.00	
Used in year prior to baseline but not dependente	109			0.72	0.30 – 1.75
Dependent on cannabis	57			1.47	0.55 – 3.94

No artigo “Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners” (Farrel et al., 2002), avaliou-se a associação entre o uso de drogas e psicoses funcionais (sendo a Esquizofrenia o principal componente desse grupo) numa população prisional (de um total de 3142 prisioneiros nacionais foram obtidas informações clínicas de um total de 503 pessoas). É comum que ambos (uso de drogas e psicoses) costumem coexistir dentro de uma amostra prisional, justificando a realização do estudo. Os sintomas psiquiátricos foram obtidos através do Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (Wing et al., 1990), através de entrevista realizada por um grupo qualificado para tal. Foram avaliadas as drogas anfetamina, cannabis, cocaína e heroína, através de auto-relatos dos próprios participantes.

Dentre os resultados, após análise da influência individual de variáveis diversas no surgimento de psicoses funcionais, obteve-se as ORs de 2.07 (IC de 95%: 1.13-3.80) para primeiro uso de cannabis antes dos 16 anos; 1.23 (IC de 95%: 0.67-2.29) para uso de cannabis mais de 100 vezes ao longo da vida; 3.47 (IC de 95%: 1.71-7.05) para dependência de cannabis (definido como de uma a três respostas positivas para: uso diário por 2 semanas ou mais; sensação de dependência; incapacidade de largar o uso; tolerância aos efeitos; sintomas de abstinência); e, uma OR de 4.77 (IC

de 95%: 2.04-11.12) para dependência severa de cannabis (definida como quatro ou cinco respostas positivas para as perguntas anteriores), como observa-se na Tabela 21.

Com o objetivo de analisar o efeito isolado das drogas no desenvolvimento de psicoses funcionais, foram controladas algumas variáveis da Tabela 21. A Tabela 22 mostra o resultado desse ajuste, obtendo-se uma OR ajustada de 0.46 (IC de 95%: 0.21-1.03) para uso de cannabis mais de 100 vezes ao longo da vida e uma OR ajustada de 3.26 (IC de 95%: 1.18-9.03) para dependência severa do uso de cannabis.

Tabelas 21 e 22. Fonte: “Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners” (Farrel et al., 2002)

Table 1 Sample characteristics together with odds ratios for functional psychosis (n=503)

	Frequency (%)	% with psychosis	Odds ratio	P	95% CI
Gender					
Male	394 (78.3)	8.4	1.00	—	—
Female	109 (21.7)	13.8	1.75	0.094	0.91–3.35
Ethnic group					
White	418 (83.0)	10.1	1.00	—	—
Black	60 (11.9)	8.3	0.81	0.677	0.31–2.15
Other	25 (5.0)	4.0	0.37	0.340	0.05–2.83
Age group					
16–20	101 (20.0)	11.9	1.00	—	—
21–29	206 (40.9)	10.2	0.84	0.654	0.40–1.79
30–39	127 (25.2)	11.0	0.92	0.840	0.40–2.08
40+	69 (13.7)	1.5	0.11	0.035	0.01–0.86
Ever been homeless	206 (41.0)	14.6	2.64	0.002	1.43–4.88
In local authority care as a child	140 (27.8)	14.3	1.99	0.027	1.08–3.67
Sentenced at time of interview	301 (59.8)	8.6	0.77	0.400	0.43–1.41
First time in prison	202 (40.2)	9.0	1.18	0.594	0.65–2.15
Substance use variables					
Audit score					
0–7	221 (43.9)	8.1	1.00	—	—
8–15	134 (26.6)	9.0	1.11	0.266	0.52–2.38
16+	148 (29.4)	12.2	1.56	0.205	0.78–3.11
Perceived difficulty of not smoking	2.38	—	1.44	0.003	1.13–1.83
Early use					
First cannabis use before 16 years	222 (44.1)	13.1	2.07	0.019	1.13–3.80
First amphetamine use before 16 years	79 (15.7)	20.3	3.11	0.001	1.61–6.00
First cocaine/crack use before 16 years	38 (7.6)	31.6	5.50	< 0.001	2.56–11.8
First opiate use before 16 years	39 (7.8)	20.5	2.73	0.019	1.17–6.34
Frequency of use					
Used at least one stimulant over 100 times	164 (32.6)	14.6	2.25	0.008	1.24–4.10
Used at least one opiate over 100 times	117 (23.3)	9.4	0.98	0.953	0.48–1.99
Used cannabis over 100 times	291 (57.9)	10.3	1.23	0.494	0.67–2.29
Used amphetamines over 100 times	116 (23.1)	17.2	2.67	0.002	1.44–4.95
Used cocaine/crack over 100 times	96 (19.1)	16.7	2.34	0.010	1.23–4.48
Used heroin over 100 times	114 (22.7)	8.8	0.89	0.750	0.43–1.84
Drug dependence					
Cannabis dependence	57 (11.3)	22.8	3.47	0.001	1.71–7.05
Amphetamine dependence	72 (14.4)	18.1	2.48	0.010	1.24–4.96
Cocaine/crack dependence	94 (18.7)	21.3	3.68	< 0.001	1.97–6.87
Heroin dependence	110 (21.9)	10.9	1.21	0.582	0.61–2.42
Severe stimulant dependence	59 (9.9)	28.8	6.24	< 0.001	2.86–13.63
Severe opiate dependence	107 (21.3)	11.2	0.69	0.388	0.30–1.59
Severe cannabis dependence	30 (6.0)	30.0	4.77	< 0.001	2.04–11.12
Severe amphetamine dependence	32 (6.4)	25.0	3.59	0.004	1.51–8.52
Severe cocaine/crack dependence	35 (7.0)	40.0	8.51	< 0.001	3.98–18.21
Severe heroin dependence	94 (18.7)	8.5	0.86	0.706	0.388–1.90

Table 2 Results from stepwise logistic regression: drug use variables with adjusted odds ratios for functional psychosis

	Adjusted odds ratio	P	95% CI
First amphetamine use before 16 years	2.66	0.027	1.12–6.32
First cocaine use before 16 years	2.83	0.035	1.08–7.43
Used cannabis more than 100 times	0.46	0.060	0.21–1.03
Severe cannabis dependence	3.26	0.023	1.18–9.03
Severe cocaine/crack dependence	7.11	<0.001	2.64–19.13
Severe heroin dependence	0.31	0.027	0.11–0.88
Perceived difficulty of not smoking	1.33	0.030	1.03–1.72

VI. DISCUSSÃO

No artigo “Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts (Andréasson et al., 1987), a persistência da associação após controle de outras doenças psiquiátricas e realidade social indicam que cannabis é um fator de risco independente para esquizofrenia. Houve uma forte associação entre o grau de exposição a cannabis durante o período de seguimento (Gráfico I). Outros fatores também foram fortemente relacionados com o aumento da ocorrência de esquizofrenia, tais como diagnóstico prévio de outra doença psiquiátrica (que não esquizofrenia), más condições de crescimento e desenvolvimento, abuso de solventes e dificuldade de adaptação na escola.

A ocorrência de esquizofrenia não foi associada, após ajuste das variáveis, ao nível de consumo de álcool, tabagismo ou grupo socioeconômico (o risco relativo manteve-se muito próximo do risco obtido para usuários sem fatores controlados). Tal fato deve-se, provavelmente, a essas variáveis estarem presentes juntas ao próprio consumo de cannabis.

Na tabela 2, notamos que, após ajuste de inúmeras variáveis, o risco relativo para esquizofrenia sofreu queda (abaixo de 6.0) para a maioria dos fatores (exceto para tabagismo e consumo de álcool), porém, mesmo com a queda, o RR permaneceu significativamente elevado. Na Tabela 3, notamos que a variável que melhor prediz o desenvolvimento de esquizofrenia é a existência de Diagnóstico Psiquiátrico no momento do recrutamento.

O estudo se baseou em questionário sobre consumo de drogas, o que, por si só, é um fator que nos permite questionar a validade das informações. Num estudo suíço, por exemplo, Ruppen et al. (1973) verificaram que grandes consumidores de cannabis (aqueles que usaram mais de 50 vezes) dão maiores estimativas do seu consumo quando respondem questionários anônimos, em comparação quando respondem questionários não-anônimos. Se isso se aplicar a esse estudo, teremos subestimado o risco relativo de esquizofrenia associado ao consumo de cannabis.

O estudo também se baseou no número de admissões hospitalares com diagnóstico de abuso de drogas. Uma forte associação entre o consumo de cannabis no recrutamento e nas admissões foi detectada, o que significa que o questionário foi suficientemente confiável para descrever a realidade epidemiológica, mesmo que grandes consumos tenham sido sub-relatados. Cerca de 80% dos diagnósticos obtidos no estudo preenchiam os critérios para esquizofrenia do DSM III (American Psychiatric Association, 1980). Desse modo, provavelmente não houve subclassificação dos casos.

Uma associação estatisticamente significativa entre consumo de cannabis e risco de esquizofrenia não necessariamente implica em associação causal. O consumo de cannabis, por outro lado, pode ser causado por uma esquizofrenia emergente, como observado por Breakey et al. (1974). Dos 730 grandes consumidores de cannabis do estudo, 430 tinham diagnóstico psiquiátrico no

recrutamento, principalmente neurose e transtorno de personalidade. Saber se esse uso de cannabis precedeu os sintomas psiquiátricos ou não, nesses casos, não pode ser determinado. Entre aqueles com sintomas psiquiátricos, entretanto, um aumento no risco para desenvolvimento de esquizofrenia foi observado pelo aumento do consumo de cannabis. Isso pode indicar um papel precipitador da cannabis no desenvolvimento de esquizofrenia num grupo vulnerável. Entretanto, nem todos os grandes consumidores de cannabis pertencem a esse grupo. Além disso, entre os recrutas sem sintomas psiquiátricos, também houve um maior risco de esquizofrenia com o aumento do consumo de cannabis.

Zubin e Spring (1977) sugeriram um modelo de vulnerabilidade para esquizofrenia. Nesse modelo, um indivíduo é vulnerável à esquizofrenia, mas não adquire a doença a menos que seja exposto a algum evento estressor na sua vida. Os achados desse estudo sugerem que cannabis pode ser esse fator. Apesar de cannabis ter aumentado o risco de esquizofrenia, a maioria dos esquizofrênicos do estudo não eram consumidores (dos 274 esquizofrênicos, apenas 21 eram grandes consumidores e apenas 49 usaram ao menos uma vez). Desse modo, cannabis deve ser visto como um fator adicional na ainda pouco conhecida etiologia da esquizofrenia.

No artigo “Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study” (Arseneault et al., 2002), por exemplo, cita-se que a evidência mais forte de que o uso de cannabis pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de psicose vem da coorte sueca (Andréasson et al., 1987), previamente mencionada, que constatou que o consumo abusivo de cannabis aos 18 anos aumentou o risco de posterior esquizofrenia em seis vezes. Esse primeiro estudo buscou avaliar o uso de cannabis na adolescência como um fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia em adultos, levando em conta sintomas psicóticos da infância anteriores ao uso de cannabis.

Analisando os dados, podemos perceber que usuários de cannabis aos 15 e 18 anos tinham mais sintomas de esquizofrenia do que controles aos 26 anos (Tabela 4). O efeito foi tanto maior quanto mais precoce o uso. Pessoas que usaram cannabis aos 15 anos tiveram 4 vezes mais chances de terem diagnóstico de esquizofrenia aos 26 anos que os controles. Após o controle dos sintomas psicóticos aos 11 anos, o risco de esquizofrenia na fase adulta permaneceu elevado para aqueles que foram usuários de cannabis aos 15 anos. O uso de cannabis aos 15 anos não promoveu sintomas depressivos aos 26 anos, assim como o uso de outras drogas não influenciou no surgimento de sintomas de esquizofrenia.

Logo, pelo estudo, Arseneault et al. (2002) concluíram que o uso de cannabis na juventude aumenta a probabilidade de experimentar sintomas de esquizofrenia na fase adulta. Os resultados ratificam os encontrados no estudo sueco. O estudo adicionou três novas peças para essa evidência: 1) o risco de desenvolvimento de sintomas de esquizofrenia se manteve mesmo após controle dos

sintomas psicóticos aos 11 anos, mostrando que o uso de cannabis não é secundário à uma psicose pré-existente; 2) o uso de cannabis aos 15 anos confere maior risco ao desenvolvimento de esquizofrenia do que o uso aos 18 anos e 3) O uso de outras drogas não aumentou sintomas de esquizofrenia, e o uso de cannabis não aumentou surgimento de depressão. Apesar da forte associação encontrada, é importante destacar que apenas uma minoria vulnerável dos usuários de cannabis na fase adolescente irão experimentar resultados prejudiciais decorrentes do uso.

No artigo “Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people” (Henquet et al., 2005), podemos perceber que qualquer uso de cannabis na baseline aumentou o risco de sintomas psicóticos. Uma relação dose-resposta foi observada entre a frequência do uso de cannabis na linha de base e o desenvolvimento de sintomas psicóticos, o que sugere causalidade (Tabela 5). Os autores também citaram estudos prévios que sugerem que a interação entre o uso de cannabis e predisposição a psicoses é biologicamente plausível, envolvendo principalmente o sistema dopaminérgico.

O efeito da cannabis permaneceu significativamente elevado mesmo após controlados o uso de outras drogas, tabaco e álcool. Podemos verificar pela Tabela 6 que os dados obtidos não ratificam a “hipótese da auto-medicação”, já que predisposição para psicose não prediz significativamente o uso de cannabis durante o seguimento. Predisposição para psicoses na linha de base não prediz significativamente para o uso de cannabis quatro anos depois (OR: 1.42, IC de 95%: 0.88 - 2.31).

O estudo conclui que o uso de Cannabis aumentou o risco de pessoas jovens desenvolverem sintomas psicóticos ao longo da vida, com um efeito muito maior naqueles já predispostos a psicoses. Porém não se sabe se essa associação é causal ou se aqueles com predisposição a psicoses tenham de fato um risco particular.

No estudo “Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort” (Manrique-Garcia et al., 2012), alguns comentários importantes sobre a associação entre cannabis e esquizofrenia são apresentados, com base numa breve revisão de literatura sobre o tema: Apesar da associação entre cannabis e esquizofrenia já ser bastante clara (Hall et al., 2009; Morre et al., 2007), ainda não se sabe qual a natureza da associação e a direção causal. Vários estudos recentes dão suporte à associação causal entre cannabis e esquizofrenia (Zammit et al., 2002; Van Os et al., 2002; Henquet et al., 2008), e há também evidência que cannabis altera o curso e o prognóstico da esquizofrenia (Zammit et al., 2008; Foti et al., 2010).

Apesar de existirem mecanismo biológicos plausíveis para essa associação, relacionados ao sistema dopaminérgico (Murray et al., 2007), os mecanismos não estão claros (Henquet et al., 2005b). Tem sido sugerido que a relação entre cannabis e desenvolvimento de psicoses é maior na

adolescência do que na fase adulta (Arseneault et al., 2002), apesar de nem todos os estudos terem encontrado esse resultado (Moore et al., 2007).

Os objetivos do estudo “Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort” (Manrique-Garcia et al., 2012) foram: 1 - avaliar o risco de esquizofrenia, psicose breve e outras psicoses afetivas entre os usuários de cannabis em comparação com não usuários; 2 - analisar em que medida o aumento do risco de esquizofrenia e outros desfechos psicóticos varia ao longo do tempo até a idade de 55 anos, e 3 - examinar se a ocorrência de episódios psicóticos breves entre os usuários de cannabis aumenta o risco de esquizofrenia em maior medida do que entre os não usuários.

Nota-se claramente que sujeitos que relataram uso de cannabis tiveram uma estimativa de risco aumentada para todas as psicoses. A associação dose-resposta foi mais fraca para breve psicose e para outras psicoses não-afetivas, quando comparadas à esquizofrenia (Tabela 7). Houve um declínio nas probabilidades de esquizofrenia ao longo das décadas entre indivíduos que relataram uso de cannabis, mas muito menos naqueles em que se registrou o maior nível de utilização. As ORs para psicose breve não diminuíram ao longo das décadas, mas parece aumentar efetivamente ao longo do tempo, especialmente entre aqueles com maior utilização, embora isto foi baseado em um pequeno número de casos e os ICs estavam alargados (Tabela 8).

Alguns aspectos metodológicos podem ter produzido vieses na análise, tais como: o fato de só se ter informações sobre uso de cannabis antes do recrutamento; apenas homens terem sido incluídos na amostra; o diagnóstico de esquizofrenia ter se limitado a pacientes em meio hospitalar e pela validade dos relatos de consumo de cannabis poder ser questionável.

Portanto, Manrique-Garcia et al. (2012) confirmam a forte associação entre cannabis e transtornos psicóticos, com risco de esquizofrenia aumentado 3 vezes e em 2 vezes para outras psicoses. Os resultados mostraram um aumento do risco de esquizofrenia ao longo do tempo em usuários frequentes, enquanto o risco declinou para usuários moderados. Para esquizofrenia, observou-se uma relação dose-resposta, mas para as outras psicoses, essa associação foi mais fraca. As associações foram mais fortes no grupo de maior consumo, consistente com estudos prévios (McGrath et al., 2010; Henquet et al., 2008).

No artigo “Association between Cannabis use and Psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults” (McGrath et al., 2010), os autores iniciam alertando para o fato de que “Questões metodológicas e variáveis confundidoras residuais não mensuradas costumam distorcer o efeito entre o uso de cannabis e psicoses. Numa meta-análise recente (Moore et al., 2007), ajustou-se o efeito para várias questões metodológicas, obtendo um resultado que reflete um efeito reduzido entre o uso de cannabis e posteriores psicoses (adjusted OR: 1.41; CI de 95%: 1.20-1.65). Apesar da já muito sabida influência desses confundidores residuais, a comunidade científica

continua estudando o efeito do uso de cannabis e psicoses usando o pareamento de irmãos. No conhecimento dos autores (McGrath et al., 2010), é raro ou mesmo inexistente a utilização do pareamento de irmãos para avaliar associação entre uso de cannabis e psicoses.

A maior duração desde o primeiro uso de cannabis foi associada à ocorrência de psicoses relatadas em adultos jovens. E, de acordo com os autores (McGrath et al., 2010), pela primeira vez, essa associação persistiu quando analisado através de pareamento de irmãos. Notou-se também uma relação dose-resposta entre as variáveis de interesse, e quanto maior a duração desde o primeiro uso de cannabis, maior o risco de ocorrência de psicoses relatadas.

O objetivo do estudo foi explorar a associação entre uso de cannabis e desfechos psicóticos.

A Tabela 9 mostra as ORs não ajustadas obtidas na associação entre uma gama de informações demográficas e potencialmente confundidoras e o surgimento de psicoses não-afetivas (como a esquizofrenia), mostrando aumento do risco para sexo feminino (OR: 1.70, com IC de 95%: 1.0-2.8), para idade entre 21-23 anos no ano 21 do seguimento (OR: 2.9, com IC de 95%: 1.4-5.8) e para aqueles com auto-relato de alucinações visuais ou auditivas aos 14 anos (OR: 2.2, com IC de 95%: 1.3-3.9).

A Tabela 10 mostra a associação entre a duração desde o primeiro uso de cannabis e o surgimento de psicoses não-afetivas (como esquizofrenia). Apenas aqueles com a maior duração desde o primeiro uso de cannabis apresentaram um aumento significativo no risco de psicoses não-afetivas: aqueles com seis ou mais anos de duração desde o primeiro uso de cannabis (ou seja, usar a primeira vez com cerca de 15 anos de idade), tiveram duas vezes mais probabilidade de receber uma diagnóstico de psicoses não-afetivas.

Assim, o estudo conclui que uma duração mais longa desde o primeiro uso de cannabis foi associada com múltiplos resultados de psicoses em adultos jovens. Além disso, pela primeira vez, esta associação se manteve quando examinado pares entre irmãos, reduzindo assim a probabilidade de que a associação era devido a partilhas genética e/ou influências ambientais não medidas. Análises que fizeram ajustes para transtornos depressivos e de ansiedade revelaram uma redução da força da associação entre o uso de cannabis e as psicoses (o que sugere que esses transtornos podem mediar ou moderar os caminhos entre uso de cannabis e psicoses, o que ainda não se sabe ao certo).

No artigo “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” (Caspi et al., 2005), os resultados demonstraram que um polimorfismo funcional no gene catechol-O-methyltransferase (COMT) moderou a influência do uso de cannabis na adolescência no desenvolvimento de psicoses em adultos. Portadores dos alelos valina (Val/Val) no genótipo COMT foram mais propensos a exibir sintomas psicóticos e

desenvolverem esquizofrenia quando usaram cannabis. O uso de cannabis, entretanto, não teve influência negativa em indivíduos com duas cópias do alelo metionina.

O Gráfico II, figura A, por exemplo, mostra a porcentagem de indivíduos com diagnóstico de transtorno esquizofreniforme na idade de 26 anos em função do genótipo COMT e do começo do uso de cannabis na adolescência. Uso de cannabis na adolescência foi associado com aumento do risco de transtorno esquizofreniforme na fase adulta em indivíduos com Valina/Valina (OR: 10.9; IC de 95%: 2.2-54.1) e, numa menor extensão, em indivíduos Val/Met (OR: 2.5; IC de 95%: 0.78-8.2), mas não entre indivíduos Met/Met (OR: 1.1; IC de 95%: 0.21-5.4). As outras figuras (B, C, D e E) mostram o percentual de experiências psicóticas relatadas, tais como alucinações e delírios, na idade de 26 anos, comparando os indivíduos que fizeram e os que não fizeram uso de cannabis na adolescência. Todas as análises apontam para um maior risco associado ao uso de cannabis.

Estudo recente sugeriu que usuários que iniciaram o uso de cannabis na fase adulta devem ser menos vulneráveis do que os adolescentes para os efeitos psicopatogênicos da cannabis (Macleod et al., 2004). Além disso, os achados não encontraram interações significativas entre o início do uso de cannabis na fase adulta e o gene COMT em prever ocorrência de psicoses (Tabela 11). Em oposição, a associação entre o gene COMT e o início do uso de cannabis na adolescência permaneceu significativa quando controlada para o uso de cannabis na fase adulta.

Os resultados provêm evidências de que um polimorfismo funcional no gene COMT interage com o início precoce de cannabis para prever a ocorrência de psicoses na fase adulta. Uma hipótese causal alternativa é sugerida: é possível que comportamento preexistente ou problemas cognitivos levem os portadores do alelo Valina (que possuem maior tendência à psicoses) a fazerem uso de cannabis na adolescência. Os resultados fornecem evidências de que o uso de cannabis na adolescência, mas não na fase adulta, está associado a desfechos psicóticos e que o polimorfismo COMT Val/Met modera a ligação entre psicoses e uso de cannabis na adolescência, mas não com relação ao consumo de cannabis na idade adulta.

No artigo “Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study” (Zammit et al., 2002), das 11 variáveis inicialmente incluídas como possivelmente confundidoras: diagnóstico psiquiátrico no momento do recrutamento; score de QI; variáveis de personalidade relacionadas a relações interpessoais; local de crescimento; idade dos pais; tabagismo; distúrbios de comportamento na infância; história de abuso de álcool; história familiar de doença psiquiátrica; situação financeira familiar e ocupação do pai, apenas cinco variáveis (diagnóstico de doenças psiquiátricas no recrutamento, distúrbios de comportamento, baixo score de QI, crescimento na cidade, tabagismo e baixa integração social) tiveram algum efeito nos resultados ajustados. A variável baixa integração está relacionada a um aspecto da personalidade. A

OR não ajustada para esquizofrenia foi de 2.2 (1.7-2.8, IC de 95%) e essa associação persistiu mesmo após o ajuste, sendo de 1.5 (1.1-2.0, IC de 95%).

Pelas Tabelas 12 e 13 podemos perceber que foi encontrada também uma relação dose-dependente entre a frequência do uso de cannabis e risco de esquizofrenia. A associação entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia foi maior entre indivíduos admitidos nos cinco primeiros anos após o recrutamento (adjusted OR de 2.1, IC de 95%: 1.2-3.7) comparado com aqueles admitidos após cinco anos (adjusted OR de 1.2, IC de 95%: 0.8-1.8). A frequência do uso de cannabis foi associada com esquizofrenia tanto no grupo com início do uso precoce (adjusted OR de 1.3, IC de 95%: 1.1-1.6, $p < 0.001$) quanto no grupo com início tardio (adjusted OR: 1.2, IC de 95%: 1.1-1.3, $p < 0.02$).

No total, 1648 indivíduos usaram apenas cannabis e, desses, 18 desenvolveram esquizofrenia. Aqueles os que usaram apenas cannabis tiveram um risco aumentado de esquizofrenia comparado com aqueles que não relataram uso da droga. Os resultados não encontraram associação entre cannabis e outras doenças psiquiátricas, o que implica que cannabis tem uma associação específica com o aumento do risco de esquizofrenia.

A provável explicação para o fato de uma maior associação entre cannabis e esquizofrenia nos primeiros cinco anos após recrutamento é que, pessoas com pródromo de esquizofrenia no momento do recrutamento podem ter aumentado seu uso de cannabis, talvez como um meio de auto-medicação, apesar de todos os indivíduos tenham sido avaliados para problemas psiquiátricos no momento do recrutamento. É possível que o uso de estimulantes possa explicar os resultados se os estimulantes forem capazes de induzir uma doença crônica psiquiátrica, idêntica à esquizofrenia. Mas os autores não encontraram associação entre o uso de estimulantes e esquizofrenia, apesar do poder da análise ter sido reduzido em relação às outras análises.

No artigo intitulado “Cannabis use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study” (Van Os et al., 2002), foi avaliado o uso de cannabis e outras drogas e sua associação com o risco de psicoses. O uso de cannabis na baseline e sua frequência cumulativa foram associados ao maior risco de psicoses em T2 (Tabela 14). As associações permaneceram significativas após ajuste para idade, sexo, grupo étnico, status conjugal, nível educacional, urbanicidade e nível de discriminação. O uso de cannabis na baseline prediz a presença de qualquer nível de sintomas psicóticos no seguimento (adjusted OR: 2.76, IC de 95%: 1.18-6.47), assim como para níveis severos de sintomas psicóticos (OR: 24.17, IC de 95%: 5.44-107.46) e para a necessidade de avaliação clínica decorrente de sintomas psicóticos (OR: 12.01, IC de 95%: 2.24-64.34), visualizados na Tabela 14. Ajustes adicionais para a presença de qualquer diagnóstico pelo CIDI (instrumento utilizado para avaliar sintomas psicóticos na baseline) (World Health Organization, 1997), foram realizados para excluir a possibilidade do uso de cannabis na baseline ter sido secundário a um diagnóstico não realizado que, por sua vez, fosse um pródromo de uma psicose posterior.

O uso de outras drogas foi fortemente associado com os três resultados de psicoses quando avaliadas separadamente. Entretanto, quando avaliado juntamente com cannabis, os efeitos foram fortemente reduzidos ou mesmo desaparecidos no geral, enquanto o efeito da cannabis permaneceu (Tabela 15). Os resultados mostraram que uma história de uso de cannabis na baseline aumentou o risco de psicoses durante o seguimento da população estudada, em pessoas sem história prévia de psicoses, através de uma relação dose-resposta entre o grau de exposição e ocorrência de psicoses. O uso prévio de cannabis (na baseline), pelos resultados, consiste num preditor mais forte de psicoses, em comparação ao uso durante o seguimento ou ao uso de outras drogas.

Além disso, a diferença no risco de psicoses durante o seguimento entre aqueles que fizeram e os que não fizeram uso de cannabis foi muito maior naqueles com vulnerabilidade estabelecida para psicoses na baseline do que para aqueles sem. Algumas questões metodológicas podem ter prejudicado a veracidade dos achados: o uso de drogas pode ter sido subestimado (já que foi obtido por relatos dos próprios usuários, sem análise toxicológica). O fato do uso de cannabis ser legal na Holanda traz pouca suspeita de que isso tenha ocorrido. Alguns casos de psicoses surgidos entre a baseline e T1 podem ter sido esquecidos em T2, pois não houve entrevistas durante esse intervalo, e, esses sintomas psicóticos dos indivíduos podem não ter persistido além da entrevista em T1, prejudicando a análise.

No artigo “Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms” (Fergusson et al., 2005), os resultados da Tabela 16 mostram a relação entre as taxas relatadas de uso de cannabis nos últimos 12 meses nas idades de 18, 21 e 25 anos, e, os sintomas psicóticos relatados nessas idades. A análise mostra que em todas as idades houve um clara e alta tendência estatisticamente significativa ($p < 0.0001$) para o aumento do uso de cannabis estar associado com aumento das taxas de sintomas psicóticos: pessoas jovens que usavam cannabis diariamente tiveram taxas de sintomas psicóticos que foram entre 2.3 e 3.3 vezes maiores que aqueles que não usaram cannabis (Tabela 16).

As associações entre uso de cannabis e sintomas psicóticos foram ajustadas para as covariáveis observadas como possíveis confundidoras através de três ajustes (modelos 1, 2 e 3), como mostrado na Tabela 17. Os resultados da Tabela 17 mostram as taxas de incidência (IRRs) de sintomas psicóticos para um intervalo de confiança de 95% associado a cada um dos modelos após ajuste das variáveis confundidoras. Em cada casela da tabela é mostrada a IRR para cada nível de uso de cannabis comparado aos não-usuários. Todos os modelos fornecem estimativas altamente consistentes que sugerem que aqueles que usaram cannabis diariamente tiveram taxas de sintomas psicóticos entre 1.6 e 1.8 vezes maiores que aqueles que não usaram cannabis.

Os achados da Tabela 17 são consistentes com a visão de que uso de cannabis e sintomas psicóticos podem ter uma relação de causa e efeito. Entretanto, essa análise não estabelece se essa

associação é tal que, o aumento do uso de cannabis leva a aumento de sintomas psicóticos (e não o contrário). Para avaliar essa questão, os dados foram analisados através de modelos de equação causal recíproca. Os achados dessa análise estão mostrados na Tabela 18.

Os resultados da Tabela 18 sugerem que:

1. Para ambos os modelos, o uso de cannabis teve um efeito positivo e significativo ($p < 0.001$) nos sintomas psicóticos, implicando que o uso crescente de cannabis foi associado ao aumento dos sintomas;
2. Para ambos os modelos, o efeito dos sintomas psicóticos no uso de cannabis foi negativo e, para o modelo 2, estatisticamente não-significante. Os resultados implicam que seja improvável que o desenvolvimento de sintomas psicóticos levem ao aumento do uso de cannabis (relação inversa) e que, além disso, o desenvolvimento desses sintomas pode ter inibido ao invés de encorajar o uso de cannabis.

No estudo “Self-reported psychotic symptoms in the general Population: Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey” (Wiles et al., 2006), dos 1965 indivíduos sem sintomas psicóticos na baseline, 134 relataram sintomas psicóticos durante o seguimento, sendo que a maioria relatou pensamentos paranóicos como sintoma. Aqueles dependentes de cannabis tiveram um leve aumento do risco de incidência de sintomas psicóticos, apesar do intervalo de confiança alargado (Tabela 20).

O estudo apresenta os primeiros dados para incidência e fatores de risco dos sintomas psicóticos na população da Grã-Bretanha. Quatro por cento da população relatou incidência de sintomas psicóticos durante o seguimento. Os autores afirmam que o uso de cannabis é o único fator consistentemente associado a sintomas psicóticos em estudos longitudinais anteriores (Van Os et al., 2002; Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2003), e o estudo também encontrou essa associação (indivíduos dependentes de cannabis tiveram um leve aumento do risco de sintomas psicóticos), apesar de outras variáveis, como número de eventos adversos na vida, morbidade psiquiátrica (definida pelo CIS-R score, instrumento utilizado na baseline para coleta de dados) (Brugha et al., 1999), dependência alcoólica e classe social terem apresentado uma associação mais forte (Tabela 19).

A amostra populacional foi representativa, além disso, o estudo longitudinal permitiu aos autores examinar grande número de potenciais fatores de risco e, se possível, determinar causalidade. Entretanto, a possibilidade de alguns fatores (como eventos de vida adversos e uso de álcool ou drogas) poderem refletir uma personalidade pré-mórbida não pode ser descartada. Outra limitação foi o fato do questionário (Psychosis Screening Questionnaire, PSQ) (Bebbington e Nayani, 1995) ter

sido aplicado por entrevistadores leigos, o que abaixa o limiar do reconhecimento e amplia a prevalência acima da que seria obtida por entrevista clínica.

Além disso, dada a baixa incidência de sintomas psicóticos, o estudo pode ter perdido poder para detectar associações, particularmente em raras exposições. Isso pode ser verificado com relação ao uso de cannabis através do intervalo de confiança alargado. O estudo, além de encontrar uma evidente associação entre uso de cannabis e sintomas psicóticos em geral, concluiu que esses fatores de risco apresentam o mesmo comportamento com relação ao risco de esquizofrenia, apesa de que mais estudos são necessários para entender essa associação específica.

No artigo “Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners” (Farrel et al., 2002), dos 503 prisioneiros avaliados, 394 eram homens e 418 mulheres, que se consideraram brancos. A Tabela 21 resume as principais características dos participantes e as ORs para psicoses funcionais, juntamente com a probabilidade para intervalo de confiança de 95%. As características avaliadas como risco para psicoses funcionais na Tabela 21 foram: gênero, grupo étnico, idade, se já foi sem-teto, se viveu em orfanato, se foi julgado na época da entrevista, uso de substância (álcool, cannabis, estimulantes, anfetaminas, heroína, cocaína, crack).

Os detentos que fizeram uso de cannabis (assim como de anfetaminas, opióides ou cocaína) antes dos 16 anos estavam entre os de maior risco para psicoses funcionais. Usuários precoces de cannabis foram duas vezes mais propensos a sofrer de psicoses. Usuários frequentes de drogas (não só cannabis, mas todas as outras, exceto heroína) tiveram maior risco de psicoses funcionais do que aqueles que usaram em menor quantidade (associação dose-dependente). Aqueles classificados como severamente dependentes de cannabis foram quase cinco vezes mais propensos a terem psicoses funcionais (OR: 4.77, $P < 0.001$), como verificado na Tabela 21.

A Tabela 22 sumariza os dados obtidos através de regressão logística (ajusted ORs, seguido do valor de P e intervalo de confiança de 95%). Psicoses funcionais foram fortemente preditas pela dependência severa de cannabis (adjusted OR: 3.26, $P < 0.05$). Outro tipo de uso de cannabis (que não a dependência) teve outro tipo de associação. Por exemplo, uso de cannabis mais de 100 vezes durante a vida teve uma associação negativa com as psicoses (adjusted OR: 0.46, $P < 0.06$). Em outras palavras, aqueles que usaram cannabis mais de 100 vezes, mas não atingiram o critério de dependência, foram menos propensos a terem psicoses. Este aparente efeito protetor de ter usado cannabis pelo menos 100 vezes é provável que seja confundido com o efeito de (ausência de) dependência de cannabis grave, porque só duas pessoas que não tinham usado pelo menos 100 vezes foram classificados como severamente dependentes de cannabis.

Existem algumas limitações no estudo: a amostra de prisioneiros foi obtida aleatoriamente, e os autores (Farrel et al., 2002) afirmam que a extensão dos achados não pode ser generalizado para a população adulta da Grã-Bretanha com segurança. É provável que haja um maior consumo de drogas

no mundo da criminalidade do que o que seria encontrado numa amostra da população geral. A amostra de detentos também pode ter mascarado indivíduos com predisposição para psicoses não relacionada ao uso de drogas. Consequentemente, na população geral, as associações significantes entre uso de droga e psicoses poderiam ser menos evidentes.

A Tabela 21 mostra que prisioneiros que fizeram primeiro uso de cannabis antes dos 16 anos possuem maior risco de psicose. Apesar de esses resultados serem esperados em amostras com distúrbios psiquiátricos e sociais (como é o caso), é provável que o uso da droga posteriormente aumente o risco num indivíduo já vulnerável. Muitas das formas de uso de drogas relatados não está significativamente relacionado a psicoses e cuidado é necessário quando avaliar o impacto do uso de droga em desordens psicóticas (como observado nas Tabelas 22 e 23).

VII. CONCLUSÕES

1. Apenas dois dos estudos avaliados afirmaram existir relação causal entre o uso de cannabis e risco de esquizofrenia, sendo necessários mais estudos para afirmar essa associação.
2. Há uma associação estatisticamente significativa entre o uso de cannabis e risco de esquizofrenia.
3. É improvável que a associação entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia seja devido à fatores confundidores ou erros metodológicos, pois a associação se manteve estatisticamente significativa mesmo após controle desses fatores.
4. O uso de cannabis aumenta o risco de esquizofrenia e outras psicoses, especialmente quanto mais precoce for o uso, e naqueles indivíduos com predisposição para psicoses.
5. Predisposição para psicoses na *baseline* não influenciou um maior uso de cannabis durante o seguimento, afastando, assim, a “hipótese da auto-medicação”.
6. A direção da causalidade, caso exista, é do uso de cannabis levando a sintomas psicóticos, e não o inverso.

VIII. SUMMARY

CANNABIS USE AND RISK OF SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW.

Introduction: Schizophrenia is a very debilitating and common disease, but little is known about its risk factors modifiers. Studies show that cannabis use can induce the occurrence of psychotic experiences, but their causal relationship to schizophrenia is still poorly understood. **Objective:** To review the literature for studies that establish whether or not the existence of a causal relationship between cannabis use and the development of psychotic experiences defined as Schizophrenia. **Methods:** A systematic literature review conducted in PubMed and SciELO sources, including reviews and observational studies (cohort and cross-sections), with the text entirely freely available, published in a maximum of 14 years ago, and studies that have been suggested by advisor. **Results:** At the end of the search and pre-selection of items by reading the title and abstract process, 13 articles were selected. After fully reading, 11 articles were selected for the systematic review. **Discussion:** All studies have shown that cannabis use increases the risk of schizophrenia, and that this association is not due to chance or a causal inverse relationship. However, most studies conclude that the association may reflect biases in the study or residual confounding. **Conclusions:** This review leads to the conclusion that there is a statistically significant association between cannabis use and schizophrenia risk, with an increased risk seen especially in cases of predisposition to psychosis and early use of cannabis. Can not define a causal relationship between cannabis use and schizophrenia, however, if any, the direction of the association is the use of cannabis as a cause of schizophrenia, and not the reverse.

Keywords: 1. Cannabis; 2. Schizophrenia; 3. Review

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 1980.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. Andréasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;26:1483-1485.
5. Araripe Neto AGA, Bressan RA, Bussato Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;34(2):198-203.
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. *Brit Med J* 2002;325:1212-1213.
7. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Brit J Psychiat* 2001;178:101-106.
8. Bebbington PE, Nayani T. The Psychosis Screening Questionnaire. *Int J Method Psychiat* 1995;5:11-19.
9. Breakey WR, Goodell H, Lorenz PC, McHugh PR. Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychol Med* 1974;4:255-261.
10. Bressan RA, Pilowski LS. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:177-183.
11. Brugha TS, Bebbington PE, Jenkins R, Meltzer H, Taub NA, Janas M et al. Cross validation of a general population survey diagnostic interview: a comparison of CIS-R with SCAN ICD-10 diagnostic categories. *Psychol Med* 1999;29(5):1029-1042.
12. Carpenter WT, Strauss JS, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part I. Use of signs and symptoms for the identification of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bull* 1974;11:37-49.
13. 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 Psychiat* 2005; 57:1117-1127.
14. Clark PA, Capuzzi K, Fick C. Medical marijuana: medical necessity versus political agenda. *Med Sci Monit* 2011;17(12):249-261.
15. Da Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP* 2006;17:263-285.
16. De Andrade M. O papel da cannabis na etiopatogênese da Esquizofrenia. Porto. Dissertação [Mestrado integrado em Medicina]. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2010.
17. Degenhardt L, Hall WD, Lynskey M, McGrath J, McLaren J, Calabria B et al. Should burden of disease estimates include cannabis use as a risk factor for psychosis? *PLoS Med* 2009;6(9):100-103.
18. Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual. 3th ed. Minneapolis: National Computer Systems Inc; 1994.
19. Ey H, Bernard P, Brisset C. As psicoses esquizofrênicas. In: De Ajuriaguerra J. Manual de psiquiatria. Rio de Janeiro: Masson; 1985. p. 535-615.
20. Farrell M, Boys A, Bebbington P, Brugha T, Coid J, Jenkins R et al. Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Brit J Psychiat* 2002;181:393-398.

21. Fernandez-espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;206:531-549.
22. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
23. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005;100:354-366.
24. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psych* 2010;167:987-993.
25. Greydanus DE, Patel DR. Substance abuse in the adolescent. In: Greydanus DE, Patel DR, Pratt HD. *Essential Adolescent Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2006. p.704-705.
26. Greydanus DE, Hawver EK., Greydanus MM, Merrick J. Marijuana: current concepts. *Front Public Health* 2013;10:1-17.
27. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2009;7:68-71.
28. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen H et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Brit Med J* 2005a;330:11-14.
29. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005b;31:608-612.
30. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bull* 2008;34:1111-1121.
31. Iqbal N, Van Praag H. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:11-23.
32. Kapur S, Zipurski R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiat* 2000;157:514-520.
33. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiat* 1985; 142(7):827-832.
34. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. A family study of the subtypes of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:57-62.
35. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D' Souza CD, Erdos J et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(17):9235-9240.
36. Legget T, United Nations Office on Drugs and Crime. A review of the world cannabis situation. *Bull Narc* 2006;58(2):1-155.
37. Manrique-garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other nonaffective psychoses: 35 years of followup of a populationbased cohort. *Psychological Medicine* 2012;42:1321-1328.
38. Marder SP, van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists (Typical antipsychotics). In Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2004. p. 2817-2838.

39. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR et al. Association Between Cannabis Use and Psychosis-Related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:440-447.
40. 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* 2004;363(9421):1579-1588.
41. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-328.
42. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. Harvard University Press may 1996; p.21.
43. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:885-895.
44. Organização Mundial De Saúde. *CID-10: Classificação Internacional de Doenças*. 1. ed. São Paulo: EDUSP; 1994.
45. Peters E, Day S, McKenna J, Orbach G. Delusional ideation in religious and psychotic populations. *Brit J Clin Psychol* 1999;38:83-96.
46. Pull C. Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão. In: Maj M, Sartorius N. *Esquizofrenia*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 13-70.
47. Ruppen R, Muller U, Baumann U, Angst J. Zur Prüfung der Aussagegenauigkeit bei einer Befragung über Drogenkonsum. *Z Präventivmed* 1973;18:173-181.
48. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-194.
49. Sewell A, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D' Souza DP. Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos dos canabinoides: relevância para a psicose e a esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(1):515-530.
50. Tandon R. Cholinergic aspects of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1999;37:7-11.
51. Vallada Filho H, Busatto Filho G. Esquizofrenia. In: Almeida P, Dractu L, Laranjeira R. *Manual de psiquiatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 127-150.
52. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-327.
53. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G. Self-reported psychotic symptoms in the general population: Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Brit J Psychiat* 2006;188:519-526.
54. Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-593.
55. World Health Organization. *The Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*. Geneva, Switzerland: WHO; 1997.
56. World Health Organization. *M-CIDI: Munich-Composite International Diagnostic Interview*. Munich, Germany: WHO; 1998.
57. 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. *Brit Med J* 2002;325:1195-1212.
58. 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. *Brit J Psychiat* 2008;193:357-363.

59. Zubin J, Spring B. Vulnerability A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-126.

