

Uso de maconha e doenças psiquiátricas

Lilian R C Ratto e Paulo Rossi Menezes

Introdução

O presente texto tem como objetivos apresentar evidências sobre associação entre cannabis e doenças psiquiátricas a partir de estudos epidemiológicos populacionais, discutir a qualidade dessas evidências e colocar algumas perspectivas. Serão inicialmente apresentados estudos de corte transversal, seguidos de estudos caso-controle e de coorte que investigaram a maconha como possível fator de risco para diferentes transtornos mentais.

Estudos transversais

Existem diversos estudos de corte transversal de base populacional, com amostras grandes o suficiente para permitir boa precisão das estimativas. A grande maioria foi realizada em países desenvolvidos. De forma geral, não examinam especificamente o consumo de cannabis e mostram que há uma associação positiva entre presença de um transtorno mental e abuso ou dependência de substâncias, com variação na força de associação dependendo do tipo de transtorno mental (depressão, ansiedade, psicoses, transtornos de personalidade) e da substância considerados. Há uma carência de dados empíricos de populações de países menos desenvolvidos.

A prevalência de comorbidade entre uso de álcool, outras drogas e transtornos mentais foi avaliada em 20.291 indivíduos nos EUA, entrevistados pelo "National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program", tanto na comunidade como institucionalizados (1). A estimativa de prevalência na vida, de transtornos mentais não relacionados ao uso de substâncias e álcool foi estimada em 22,5%. A prevalência de transtornos relacionados ao uso de álcool, seja dependência ou abuso, foi estimada em 13,5%, e para os transtornos relacionados ao uso de outras drogas, em 6,1%. Nas pessoas com algum transtorno mental, o Odds Ratio de ter algum transtorno ligado ao uso de substâncias, em relação a pessoas sem transtornos mentais foi de 2,7, com uma prevalência na vida de 29%, incluindo uma sobreposição de 22% apresentando problemas relacionados ao álcool e 15% com problemas relacionados às outras drogas. Para os indivíduos que apresentavam o uso de álcool ou de substâncias, o risco de apresentar ainda outro quadro de dependência de substâncias foi 7 vezes maior do que o encontrado na população geral. A maior taxa de comorbidade foi encontrada entre os indivíduos que apresentavam transtornos relacionados ao uso de outras drogas que não o álcool, onde cerca de 53% apresentava também um transtorno mental adicional, com um OR de 4,5. Na população institucionalizada, as maiores prevalências de comorbidade foram encontradas em indivíduos em prisões, de forma importante, com o transtorno de personalidade anti social, a esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar.

O "National Comorbidity Survey", realizado nos EUA, estimou a prevalência na vida e nos últimos 12 meses, de 14 transtornos mentais classificados pelo DSM-III-R, com entrevistas estruturadas. Foram entrevistadas pessoas de 15 a 54 anos de idade, civis e não institucionalizadas (2).

Aproximadamente 50% dos entrevistados referiu algum transtorno durante a vida e cerca de 30% algum transtorno nos últimos 12 meses. Os transtornos mais comuns foram depressão maior (17% na vida e 10% no último ano), dependência de álcool (14% na vida e 7% nos últimos 12 meses), fobia social (13% e 8%) e fobias simples (11% e 9%). A comorbidade encontrada entre os transtornos mentais foi sobremaneira importante: 14% da população tem uma história de 3 ou mais transtornos comorbidos, 13% de 2 transtornos e 21% teve apenas 1 transtorno, enquanto 52% negaram transtornos mentais na vida. Os altos níveis encontrados de pessoas com comorbidade também incluem a vasta maioria de pessoas com transtornos mentais graves.

Agrupados, os transtornos por uso de substâncias e os transtornos ansiosos foram mais prevalentes do que os transtornos do humor. Aproximadamente 1 em cada 4 pessoas reportaram ter uma história na vida de pelo menos um transtorno por uso de substância.

Um estudo realizado pelo "National Survey of Psychiatric Morbidity", entrevistou 10108 indivíduos da Grã Bretanha, de idade entre 16 e 65 anos, quanto a sintomas e transtornos neurótico, psicóticos e uso de álcool e substâncias (3). Todos os transtornos exceto quadros psicóticos e abuso ou dependência de álcool ou drogas, forma mais prevalentes na população feminina; o transtorno do pânico não mostrou diferenças significativas entre os sexos. A prevalência de dependência de drogas entre as mulheres, no último anos foi estimada em 15 por 1000 (IC95% 11-19) e entre os homens, foi estimada em 29 por 1000 (IC95% 23-35), com um total na população de 22 por 1000 (IC95% 18-26). A prevalência dos quadros de psicose funcional foi estimado em 4 por 1000 (IC95% 2-6), episódios depressivos em 21 por 1000 (IC95%19-23), transtornos de ansiedade em 31 por 1000 (IC95%27-35), na última semana. A dependência de álcool foi estimada em 21 por 1000 (IC95%17-25) entre as mulheres e 75 por 1000 (IC95% 65-

85) nos homens, no último anos.

Com o intuito de comparar as relações entre o uso de álcool, cannabis e tabaco e indicadores de problemas de saúde mental na população geral, uma amostra representativa de 10.641 adultos Australianos, foi avaliada no "National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB)" (4). Foram avaliados quanto ao uso de substâncias e transtornos ansiosos, afetivos, uso de outras substâncias a quadros psicóticos, segundo os critérios do DSM-IV. Numa análise inicial, o uso de cannabis se mostrou associado com prevalências mais altas de todos os transtornos mentais aqui estudados. No entanto, após o controle das variáveis confundidoras, como características sócio demográficas, neuroticismo e uso de outras drogas, o uso de cannabis não se mostrou associado aos transtornos afetivos ou ansiosos. Todos os 3 tipos de drogas mostraram associação com maior prevalência de uso de outras drogas, sendo o uso de cannabis o que apresentou associação mais forte.

Um estudo com adolescentes, entre 13 e 17 anos, que participaram do "National Survey of Mental Health and Wellbeing", avaliou uma amostra de 1490 jovens, utilizando a "Youth Self-Report", "Child Health Questionnaire", uma escala para depressão e a "Youth Risk Behaviour Questionnaire", este utilizado para determinar o uso de cannabis e outros comportamentos de risco para a saúde. Depressão, DHDA e transtornos de conduta foram os únicos diagnósticos considerados nesse estudo (5). Adolescentes com diagnóstico de depressão e transtornos de conduta apresentaram maiores taxas de uso de cannabis. Assim, entre os adolescentes do sexo masculino que usaram cannabis, 14% relataram também transtorno depressivo, enquanto que entre aqueles que não usaram cannabis, apenas 6% apresentaram o transtorno ($\chi^2=9,6$, $P<0,01$). o paralelo com o sexo feminino foi ainda mais importante, com taxas de 18% e 6% ($\chi^2=24,9$; $P<0,001$), respectivamente. Esse estudo não encontrou associações entre o uso de cannabis e DHDA. Adolescentes que referiram o uso de cannabis apresentaram ainda maiores taxas de uso de álcool, tabaco e de terem experimentado outras drogas. Esse estudo encontrou uma clara relação entre o uso de cannabis e depressão, mas a natureza transversal do estudo não permite clarificar a relação entre esses transtornos.

Um estudo com 1000 pessoas na Nova Zelândia, entre 18 e 35 anos, procurou estimar a frequência de efeitos adversos relacionados ao uso de cannabis, através de um questionário auto-administrado que avaliou o uso de cannabis e problemas associados(6). Cerca de 38% dos entrevistados referiu ter feito uso de cannabis e o problema físico ou mental mais relatado foram os quadros ansiosos e ataques de pânico após o uso, experimentados por 22% dos usuários. Sintomatologia psicótica foi referida por 15% dos usuários, após o uso da substância. Problemas de saúde física, mental e de controle de uso da substância foram mais prevalentes do que o relato de problemas sociais e de relacionamento.

Um estudo com 2624 adolescentes, de idade entre 13 e 15 anos, desenhado a partir do "national mental health survey of children", no Reino Unido, foi conduzido para tentar avaliar qual substância, álcool, tabaco ou cannabis, está mais ligada aos transtornos psiquiátricos na adolescência (7). O estudo encontrou que ter um transtorno psiquiátrico aumenta o risco do uso de substâncias. Um envolvimento pesado com qualquer substância aumenta o risco de uso de outra substância. Análises sobre a interação entre fumar tabaco, beber e uso de cannabis indicaram que a relação entre uso de substâncias e transtornos psiquiátricos é primariamente explicado pelo hábito de fumar tabaco e uso regular de cannabis, mas este, de maneira menos significativa. Nesse amostra, a relação entre a comorbidade é explicada primariamente pelo uso de tabaco. A interação mais importante parece ser a combinação de fatores constitucionais individuais e efeitos específicos das drogas.

Um estudo foi conduzido utilizando-se da amostra do "2000 British National Survey of Psychiatric Morbidity", para avaliar a prevalência de sintomas psicóticos e suas associações (8). Foram avaliados 8580 indivíduos, de idades entre 16 e 74 anos, questionados sobre sua saúde física, mental, uso de substâncias, eventos de vida e características sócio demográficas. O "The Psychosis Screening Questionnaire (PSQ)"foi utilizado para identificar sintomas psicóticos nessa população. Cerca de 5,5% dos entrevistados referiram apresentar 1 ou mais sintomas apresentados na escala. Fatores independentes associados a presença de sintomas psicóticos foram vitimização, eventos de vida estressantes recentes, baixa capacidade intelectual, sintomas neuróticos, dependência de álcool e dependência de cannabis.

Com o objetivo de avaliar a prevalência e a comorbidade entre os transtornos decorrentes do uso de álcool e drogas e transtornos de humor e de ansiedade independentes (incluem apenas aqueles que não são induzidos pelo uso de substâncias, intoxicação ou abstinência e não são devido a outras condições médicas, um estudo foi conduzido com uma amostra representativa da população americana, através do "National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions", conduzido pelo " National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism", em 2001-2002 (9). Foram entrevistados 43.093 indivíduos, de 18 anos ou mais, civís e não institucionalizados. Foram avaliados uso, dependência e abuso de álcool, sedativos, tranquilizantes, opiáceos, estimulantes, alucinógenos, cocaína, inalantes e solventes, e cannabis; ainda depressão maior, distímia, mania, hipomania, transtorno de pânico, com e sem agorafobia, fobia social, fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada. A prevalência de transtornos do humor e de ansiedade independentes foi calculada em 9,2% (IC95% 8,8-9,6) e 11,1% (IC 95% 10,4-11,3),

respectivamente, nos últimos 12 meses. A prevalência de uso de substâncias foi de 9,3% (IC95% 8,9-9,8) e apenas alguns indivíduos com transtornos ansiosos ou de humor foram classificados como tendo apenas quadros induzidos por substâncias. A prevalência do uso de cannabis na população foi apresentada como 1,13% para abuso e 0,32% para dependência. Associações entre a maioria dos transtornos induzidos por substâncias e transtornos independentes de humor e ansiedade foi positiva e significativa.

Estudos de coorte e caso controle

A grande maioria dos estudos de coorte e caso-controle também foi realizada em países desenvolvidos e há poucos dados de populações de países menos desenvolvidos. Os resultados de estudos de caso controle e coorte permitem avaliar a relação causal entre uso de cannabis e risco de desenvolver um transtorno mental. Avaliam se o uso de cannabis na adolescência, e em alguns estudos sua intensidade e frequência, estão associados a maior incidência de sintomas psicóticos, depressivos ou ansiosos na idade adulta, independentemente de outras variáveis individuais, familiares ou sociais.

As associações entre os níveis de consumo de cannabis e mortalidade foram estudados em uma coorte de 45.540 indivíduos, na Suíça, no período de 15 anos (10). Numa primeira análise, o risco relativo de morte em consumidores de cannabis (uso em mais de 50 ocasiões) foi de 2,8 (IC95% 1,9-4,1), quando comparado a não usuários. No entanto, quando a variável foi controlada por variáveis sociais, não se encontrou um RR maior. O risco relativo de mortalidade encontrado com o uso de outras drogas (maior do que 50 vezes) foi de 4,6 (IC95% 2,4-8,5), e após controle de variáveis sociais, foi calculado em 1,2 (IC 95% 0,8-1,9) comparado a não usuários. As causas de morte predominantemente encontradas foram morte violenta, suicídio ou possível suicídio, representando 34,4% de todas as óbitos. A proporção de suicídios aumenta de forma importante com o aumento dos níveis de consumo de cannabis. A associação entre o uso de cannabis e esquizofrenia também foi avaliada nessa população e o risco relativo encontrado para esquizofrenia (11) entre os usuários (uso em mais de 50 ocasiões) foi de 6,0 (IC 95% 4,0-8,9) comparado a não usuários. A associação permaneceu mesmo quando as variáveis foram controladas por outros transtornos psiquiátricos e sociais, indicando que o uso de cannabis é um fator de risco independente para esquizofrenia. O consumo de cannabis parece ainda estar associado ao desenvolvimento de esquizofrenia conforme os níveis de consumo da substância (12), inclusive em indivíduos que nunca usaram outras drogas (OR 1,3; IC95% 1,1-1,5; $p < 0,015$). O OR em indivíduos que usaram somente cannabis, 50 vezes ou mais foi de 6,7 (IC95% 2,1-21,7). Resultados similares foram encontrados em indivíduos quando excluído possíveis casos prodrômicos. Os resultados encontrados nesse estudo reforçam a relação causal entre uso de cannabis e risco aumentado de desenvolver esquizofrenia.

O "Dunedin multidisciplinary health and development study" foi desenvolvido com 1037 indivíduos, em uma coorte de nascidos em Dunedin, Nova Zelândia, em 1972-1973 (13). Os sujeitos foram entrevistados aos 11 anos a respeito de sintomas psicóticos, aos 15-18 anos a respeito do uso de substâncias e aos 26 anos, quanto a sintomas psiquiátricos. Foram analisados dados de 74% da amostra, que foi dividida em 3 grupos, baseados no uso de cannabis na idade entre 15 e 18 anos. Cerca de 65% dos indivíduos referiram nunca ter feito uso de cannabis; 31,1% usaram "mais de 3 vezes" na idade de 18 anos, e 3,8% usaram "mais de 3 vezes" na idade de 15 anos (todos continuaram até a idade de 18 anos). Indivíduos que usaram cannabis nas idades de 15 e 18 anos apresentaram mais sintomas de esquizofrenia do que os que não usaram, na idade de 26 anos. O resultado se mantém significativo mesmo quando as variáveis foram controladas para sintomas psicóticos apresentados aos 11 anos. Uso de cannabis aos 15 anos não foi preditivo de sintomas depressivos na idade de 26 anos. O uso precoce de cannabis está associado a um risco aumentado para esquizofrenia e para manutenção do uso da própria cannabis.

A associação entre o início de uso precoce (antes dos 15 anos) de cannabis e problemas de saúde mental ou de ajustamento durante o período de 15 e 16 anos de idade foram estudados em outra coorte de indivíduos na Nova Zelândia (14). O início precoce do uso de cannabis esteve associado a riscos aumentados de uso de substâncias, transtornos de conduta e oposicionais, abandono escolar, ansiedade, depressão e ideação suicida. O risco de apresentar esses distúrbios variou entre 2,7 e 30,8 vezes acima do risco encontrado nos indivíduos que não utilizaram cannabis precocemente. A maior parte dos riscos elevados foram explicados pelo fato de que os adolescentes pertenciam a um grupo de alto risco, caracterizados por problemas familiares, problemas de ajustamento social precoces e alta afinidade com uso de substâncias e comportamentos delinquentes. Após o controle para as variáveis confundidoras, o risco para o uso mais tardio de cannabis se manteve elevado. O estudo conclui que outros riscos mais elevados são explicados por características familiares, sociais e individuais nesse grupo.

Para tentar determinar se o uso de cannabis na adolescência predispõe a maiores taxas de depressão e ansiedade em adultos jovens, uma coorte foi conduzida com uma amostra de 1601 estudantes, de 14 e 15 anos, estudantes de 44 escolas secundárias do estado de Victoria, Austrália, que foram acompanhados por 7 anos (15). Entrevistas sobre sintomas depressivos e ansiosos (Revised Clinical Interview Schedule) foram aplicadas. Cerca de 60% dos participantes relataram fazer uso de maconha na idade de 20 anos, sendo que 7% usavam diariamente. O uso

diário feito pelas mulheres jovens esteve associado a um risco de 5,6 (IC95% 2,6-12) de apresentar sintomas depressivos e ansiosos, mesmo quando ajustado para outras variáveis confundidoras. O uso semanal ou mais frequente de cannabis esteve associado a um OR de 1,9 (IC95% 1,1 – 3,3). Ao contrário, depressão e ansiedade não foram preditores de uso de cannabis diário ou semanal. O estudo conclui que o uso frequente de cannabis em adolescentes do sexo feminino está associado a sintomas de depressão e ansiedade, com um uso diário trazendo ainda maiores risco de desenvolvimento do quadro.

Com o intuito de examinar possíveis causas entre o uso de cannabis e transtornos psicóticos, o "The Christchurch Health and Development Study", avaliou uma coorte, na Nova Zelândia, de 1055 indivíduos que foram acessados quanto ao uso de cannabis e a presença de sintomas psicóticos, nas idades de 18, 21 e 25 anos (16). Os resultados sugerem, quando controladas possíveis variáveis confundidoras, que usuários diários de cannabis apresentam taxas de sintomas psicóticos entre 1,6 e 1,8 vezes mais alta do que não usuários e que essa associação reflete os efeitos do uso de cannabis nos níveis de sintomatologia. O estudo traz resultados que se somam as evidências de que uso de cannabis aumenta o risco de quadros psicóticos. O estudo sugere ainda, que a direção da causalidade é do uso de cannabis para o aparecimento de sintomas psicóticos.

Para investigar a relação entre o uso de cannabis e sintomas psicóticos, foram avaliados 2437 jovens, entre 14 e 24 anos (nascidos entre 1/6/1970 e 31/5/1981, em Munique, coorte acompanhada pelo "early developmental stages of psychopathology study") (17). Dados sobre o uso de substâncias, predisposição para transtornos psicóticos e sintomas psicóticos foram avaliados numa primeira entrevista e no seguimento de 4 anos. Os resultados foram controlados para variáveis como sexo, idade, urbanicidade, dados sócio econômicos, traumas na infância, predisposição para psicose, uso de tabaco álcool e outras drogas. O uso de cannabis, na primeira avaliação, aumentou a incidência acumulada de sintomas psicóticos no seguimento após 4 anos, com um OR 1,67 (IC95% 1,13-2,46). O efeito do uso de cannabis foi ainda mais forte para aqueles com qualquer fator predisponente para psicose, na primeira avaliação, com uma diferença de risco de 23,8% (IC95% 7,9 a 39,7 p = 0,003), do que para aqueles sem predisposição para psicose (5,6%, 0,4 a 10,8, p = 0,033). A predisposição para quadros psicóticos na primeira avaliação não se mostrou preditiva do uso de cannabis no seguimento (OR 1,42; IC95% 0,88-2,31), refutando assim, a hipótese de auto-medicação com a cannabis. O efeito do uso de cannabis e psicose se mostrou aumentado, conforme aumentam os níveis de consumo.

O uso de cannabis pode aumentar o risco de transtornos psicóticos e piorar o prognóstico para aqueles indivíduos que apresentam uma vulnerabilidade bem estabelecida (18). Um seguimento de 3 anos (1997-1999), com uma amostra de 4045 indivíduos sem psicose na população geral e 59 indivíduos com o diagnóstico de transtorno psicótico, foi realizado na Holanda. O uso de substâncias foi avaliado na primeira entrevista, no seguimento de 1 ano e no seguimento de 3 anos. O uso de cannabis na primeira avaliação foi preditivo da presença de sintomas psicóticos, no seguimento, em qualquer nível (OR 2,76; IC95% 1,18- 6,47), assim como para a presença de sintomas psicóticos graves (OR = 24,17; IC95%: 5,44-107,46) e para a necessidade de cuidados pelos sintomas psicóticos (OR 12,01; IC 95%: 2,24- 64,34). O efeito do uso de cannabis na primeira avaliação se mostrou mais forte do que o efeito demonstrado no seguimento de 1 e de 3 anos e mais de 50% dos diagnósticos de psicose puderam ser atribuídos ao uso de cannabis. O efeito do uso de cannabis foi ainda mais forte para aqueles com psicose, na primeira avaliação, com uma diferença de risco de 54,7%, do que para aqueles sem psicose (2,2%; p de interação = 0,001).

Estudos de metanálise

Usando critérios específicos de busca no Embase, PsychINFO e Medline, foram avaliados todos os artigos referentes a cannabis como fator de risco independente para esquizofrenia, psicose e sintomas psicóticos, publicados entre janeiro de 1966 e janeiro de 2004 (19). Outros artigos também foram revisados das referências encontradas, revisões e citações. Os estudos selecionados para essa metanálise foram os de caso-controle, onde a exposição a cannabis precedeu o aparecimento dos sintomas psicóticos e os estudos de coorte, com indivíduos saudáveis recrutados antes da idade média de aparecimento da doença, e com a exposição à cannabis determinada prospectivamente. Onze estudos foram identificados e 7 foram incluídos na metanálise. Os autores não encontraram evidências de vieses de publicação ou heterogeneidade. Os resultados apontaram para que o uso precoce de cannabis aumenta o risco de psicose. Para sintomas psicóticos, uma relação de dose-efeito do uso de cannabis tem sido vista, com uma vulnerabilidade maior para indivíduos que usam cannabis durante a adolescência, para aqueles que experimentaram sintomas psicóticos prévios e para aqueles com alto risco genético de desenvolvimento de esquizofrenia. Concluem que existe evidência suficiente para corroborar a hipótese de que o uso de cannabis é um fator de risco independente para psicose e para sintomas psicóticos. Controlar o uso de cannabis, particularmente na população vulnerável, pode ter um efeito benéfico na morbidez psiquiátrica.

Usando critérios específicos de busca no PsychINFO, Embase, e Medline, foram avaliados todos os artigos com os termos 'cannabis', 'marijuana' ou 'cannabinoid', e em que palavras como

'depression/depressive disorder/depressed', 'mood', 'mood disorder' ou 'dysthymia' estavam presentes (20). Os autores avaliaram apenas artigos baseados em pesquisas. A associação entre cannabis e depressão tem recebido muito menos atenção da literatura do que a associação entre cannabis e psicose. Estudos com amostras representativas da população geral tem estabelecido que taxas de depressão são elevadas nos que usam cannabis frequentemente ou são dependentes de cannabis. Sugerem os autores, que a extensão dessa comorbidade excede os níveis explicados pela chance. O uso infrequente de cannabis não parece estar associado a quadros depressivos. Há uma associação modesta entre o uso precoce e regular ou problemático de cannabis e depressão em adultos jovens. O uso pesado de cannabis e depressão parecem associados e evidências de estudos longitudinais sugerem que o uso de cannabis pode aumentar os sintomas depressivos em alguns usuários. Ainda não existem evidências suficientes para esclarecer se a relação entre o uso de cannabis e depressão advem de fatores de risco comuns (sociais, familiares, contextuais) aos dois transtornos ou não. Se a relação for causal, nas sociedades desenvolvidas, com os padrões atuais de uso de cannabis, esta vem dando apenas modesta contribuição para a prevalência de depressão na população

Conclusão

O uso de cannabis está associado a maiores riscos de transtornos pelo uso de outras substâncias e está associado a diferentes comorbidades na população geral.

As associações mais importantes entre o uso de cannabis e problemas de saúde mental aparecem quando há uma combinação de fatores individuais constitucionais e efeitos da droga.

Há uma associação consistente entre o uso de cannabis e primeiro surto psicótico em indivíduos mais jovens.

O uso de cannabis aumenta o risco de incidência de esquizofrenia em indivíduos com e sem outras fatores predisponentes e leva a um pior prognóstico para aqueles indivíduos com clara vulnerabilidade para um transtorno psicótico.

Há poucas evidências de associação entre uso infrequente de cannabis e diagnóstico de depressão. Uso pesado de cannabis e depressão parecem associados, sendo sugestivo de que uso pesado pode aumentar sintomas depressivos em alguns usuários.

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511 - 2518.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8 - 19.
3. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Meltzer H. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—initial findings from the household survey. *Psychol Med* 1997; 27: 775-89.
4. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 2001; 96: 1603-14.
5. Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. Mental health of teenagers who use cannabis: Results of an Australian survey. *Br. J. Psychiatry* 2002; 180: 216 - 221.
6. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996; 42: 201-7.
7. Boys A, Farrell M, Taylor C, Marsden J, Goodman R, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. Psychiatric morbidity and substance use in young people aged 13–15 years: results from the Child and Adolescent Survey of Mental Health. *Br. J. Psychiatry* 2003; 182: 509 - 517.
8. Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br. J. Psychiatry* 2004; 185: 298 - 305.
9. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 807 - 816.
10. Andreasson S, Allebeck P. Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Scand J Soc Med* 1990; 18: 9-15.

11. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2(8574): 1483-6.
12. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199.
13. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212 - 1213.
14. Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psychol* 1996; 24: 499-512.
15. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1195 - 1198.
16. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005; 100: 354-66.
17. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
18. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R V, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *Am. J. Epidemiol* 2002; 156: 319 - 327.
19. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 187-94.
20. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003; 98: 1493-504.