



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 2 • October/2012



ARTIGO

O sistema endocanabinoide e seu papel na esquizofrenia: uma revisão sistemática da literatura

Rodrigo Ferretjans,¹ Fabrício A. Moreira,^{1,2} Antônio L. Teixeira,^{1,3} João V. Salgado^{1,4,5}

¹ Programa de Pós-graduação em Neurociências, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

² Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

³ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

⁴ Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

⁵ Instituto Raul Soares, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, FHEMIG, Brasil

DESCRITORES

Esquizofrenia;
Cannabis;
Endocanabinoides;
Antipsicóticos.

Resumo

Objetivo: A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico cujos mecanismos permanecem apenas parcialmente elucidados. As atuais propostas relativas à base biológica, tais como a hipótese dopaminérgica, não explicam por completo a diversidade de seus sintomas, o que indica que outros processos podem estar envolvidos. Este artigo tem como objetivo revisar indícios que sustentem o envolvimento do sistema endocanabinoide (SECB), um grupo de neurotransmissores-alvo dos compostos da *Cannabis sativa*, nesse transtorno. **Métodos:** Revisão sistemática dos artigos originais, publicados em inglês e indexados no PubMed até abril de 2012. **Resultados:** A maioria dos estudos empregou métodos neuroquímicos ou de neuroimagem genéticos e histológicos - tanto *in vivo* quanto *post-mortem* - para investigar se os componentes do SECB estão comprometidos nos pacientes. De modo geral, os dados mostram mudanças nos receptores canabinoides em determinadas regiões cerebrais, bem como a alteração dos níveis de endocanabinoides no líquido cefalorraquidiano e/ou no sangue. **Conclusões:** Ainda que a disfunção do SECB tenha sido descrita, os resultados dos estudos não são totalmente consistentes. São necessários mais dados para definir melhor o papel desse sistema na esquizofrenia.

Correspondência para: João V. Salgado. Av. Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Telefone: (+55 31) 3409-2545. E-mail: jvisal@gmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

doi:10.1016/j.rbp.2012.07.003

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que apresenta diversas características clínicas, as quais foram agrupadas como sintomas positivos, negativos e cognitivos.^{1,2} A abordagem farmacológica para esse tratamento é um tanto limitada e consiste, basicamente, de compostos antipsicóticos, que não são eficazes em todas as dimensões dessa desordem. Quase todas essas drogas compartilham de um mecanismo de ação comum, que é o antagonismo dos receptores de dopamina.³

A base biológica da esquizofrenia tem sido amplamente estudada e discutida. Com base nos mecanismos dos medicamentos antipsicóticos e em outras evidências, a visão corrente é a de que os sintomas poderiam ser a consequência da disfunção da neurotransmissão dopaminérgica, a chamada hipótese dopaminérgica.^{4,5} Há, no entanto, limitações claras para essa hipótese, já que não explica adequadamente a complexidade dos sintomas e a heterogeneidade clínica. Além da dopamina, há outros neurotransmissores em foco, como a serotonina e o glutamato.^{6,7}

Evidências recentes apontam para o possível envolvimento do sistema endocanabinoide (SECB) na esquizofrenia. Esse sistema neurotransmissor leva o nome da erva *Cannabis sativa* (maconha), umas das drogas de abuso mais consumidas. Seu composto ativo é o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), o protótipo da classe dos compostos denominados canabinoides. Outros importantes canabinoides naturais são o canabidiol (CBD) e o canabinol. O SECB abrange os receptores canabinoides, conhecidos como receptores canabinoides do tipo 1 e do tipo 2 (CB1-R e CB2-R); os ligantes endógenos, tais como o araquidonoil etanolamina (AEA, também chamada de anandamida); 2-araquidonoil-glicerol (2-AG); palmitoil etanolamina (PEA) e oleoil etanolamina (OEA), coletivamente chamados de endocanabinoides (eCBs); e as enzimas responsáveis pela síntese e pelo catabolismo dos endocanabinoides. A anandamida e o 2-AG são metabolizados pelas enzimas amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MAGL), respectivamente.^{8,9} A Figura 1 mostra a visão esquemática do funcionamento do SECB.

O uso crônico da *cannabis* foi apontado como um possível fator causador da psicose, mais especificamente da esquizofrenia. Outras revisões amplas focaram nessa possível ligação.^{10,11,12} O objetivo deste artigo é revisar a literatura que indica um papel do SECB na fisiopatologia da esquizofrenia.

Métodos

Foi feita uma busca na base de dados do PubMed com os termos *genetic, central nervous system, cerebrospinal fluid* (líquor), *serum, plasma, blood, neuroimaging, PET scan, fMRI e post-mortem*, cruzados individualmente com *endocannabinoid system, endocannabinoids, anandamide, 2-AG, 2-arachidonoyl-glycerol, cannabinoid receptors, CNR1, CB1R, cannabinoid receptor 2, CNR2, CB2R e schizofrenia*.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais; em língua inglesa; estudo que avaliaram alterações do SECB na esquizofrenia (variações genéticas nos componentes do SECB, mudanças nos receptores canabinoides no cérebro e mudanças nos níveis eCB no líquido ou no sangue). Resumos de encontros científicos também foram incluídos. O ano de

publicação não foi limitado e a busca incluiu artigos publicados até abril de 2012.

A busca recuperou 90 artigos, dos quais 22 foram incluídos. Mais nove foram incluídos com base nas referências desses 22, totalizando 31 nos quais esta revisão se baseou. Os 68 restantes foram excluídos pelas seguintes razões: artigos de revisão (n = 19); estudos com novos radioligantes para o receptor canabinoide (n = 15); estudos em animais (n = 7); estudos que investigavam os efeitos da *cannabis* em voluntários saudáveis ou pacientes esquizofrênicos (n = 10); estudos que avaliavam a ligação entre o uso da *Cannabis sativa* e a esquizofrenia (n = 3); estudos que avaliavam outros resultados de intervenções terapêuticas (n = 2); estudo de caso (n = 1); comentários sobre um artigo original (n = 1); e estudos com foco em outros transtornos e outras doenças (n = 10).

Resultados

Os estudos foram divididos de acordo com três estratégias principais de abordagem do SECB na esquizofrenia: investigação de polimorfismos, detecção de receptores canabinoides nas regiões cerebrais e medição dos níveis do eCB no líquido ou no sangue.

Variações genéticas nos componentes do secb

As variações genéticas relacionadas aos componentes do SECB foram investigadas em alguns estudos. A maioria focou na relação entre polimorfismos do gene CNR1, que codifica CB1-R e a esquizofrenia. Esse gene está localizado na região cromossômica 6q14-q15, que foi identificada como um locus de suscetibilidade para a esquizofrenia.¹³

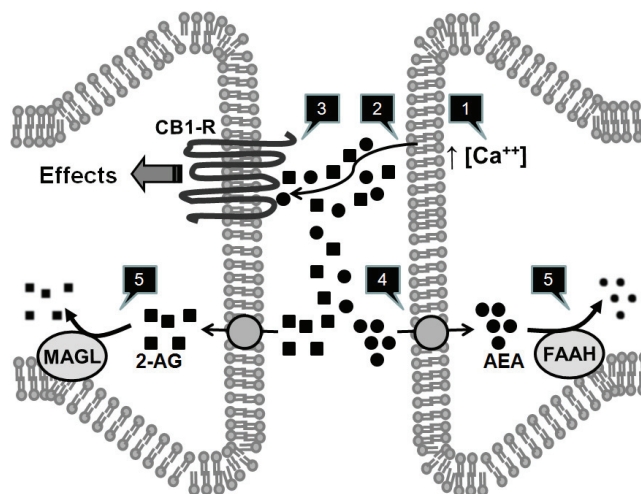


Figura 1 Uma visão simplificada do sistema endocanabinoide, seus principais componentes e mecanismos.

Os endocanabinoides (eCBs) anandamida (araquidonoil etanolamina, AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são sintetizados a partir da membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio [1]. Eles se propagam para a fenda sináptica [2] e atuam principalmente por meio do receptor CB1 nos terminais pré-sinápticos [3]. As ações dos eCBs estão limitadas aos processos de captação [4] para neurônios pós e pré-sinápticos para AEA e 2-AG, respectivamente. A AEA é quebrada por uma enzima chamada amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), enquanto que 2-AG é metabolizado por lipase monoacilglicerol (MAGL) [5].

Os primeiros estudos que avaliaram a relação entre as variações de CNR1 e a esquizofrenia obtiveram resultados negativos (Tabela 1). Tsai *et al.*¹⁴ não encontraram ligação entre o polimorfismo (AL136096) com repetição tripla de (AAT)_n e a esquizofrenia em um estudo que compara 127 pacientes chineses com esquizofrenia e 146 controles saudáveis. Leroy *et al.*¹⁵ avaliaram um polimorfismo diferente do mesmo gene, 1359 G/A (rs1049353). Esses autores também não encontraram quaisquer diferenças quanto à frequência alélica ou à distribuição genotípica entre 102 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e 63 controles em uma população francesa caucasiana. De forma semelhante, Zammit *et al.*¹⁶ não encontraram qualquer relação entre esse mesmo polimorfismo e a esquizofrenia em 750 pacientes, se comparados a 688 controles em uma população britânica. Seifert *et al.*¹⁷ avaliaram a associação entre os

três polimorfismos de CNR1 (1359 G/A [rs1049353], [AAT]_n repetição tripla [AL136096] e rs6454674) com esquizofrenia em 104 pacientes e 140 controles em uma população alemã, mas não encontraram diferenças entre esses grupos. Houve uma tendência em direção à menor frequência do alelo (AAT)₁₀ em pacientes, embora o resultado não tenha atingido significância estatística, possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra. Hamdani *et al.*¹⁸ também estudaram o polimorfismo 1359 G/A (rs1049353) e, novamente, não encontraram associação com a esquizofrenia em 133 pacientes, se comparados aos 141 controles em uma população francesa. Apesar dos resultados negativos, o trabalho mencionado encontrou uma frequência maior do alelo G em pacientes com esquizofrenia refratária, o que poderia significar que o polimorfismo 1359 G/A não estaria relacionado à vulnerabilidade para esse transtorno, mas sim a uma resposta a drogas

Tabela 1 Variações genéticas nos componentes do SECB na esquizofrenia

Autores	Objetivo	Tipo	Sujeitos	Polimorfismos	Resultados	Conclusões
Tsai <i>et al.</i> ¹⁴	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 127 pacientes com esquizofrenia 146 controles População chinesa 	<ul style="list-style-type: none"> Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve associação significativa entre os genótipos do gene CNR1 e esquizofrenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n está associado à patofisiologia de ESQ.
Leroy <i>et al.</i> ¹⁵	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 102 pacientes com ESQ ou transtornos esquizoafetivos 63 controles População francesa 	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A (rs1049353) 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença na frequência alélica ou na distribuição genotípica entre pacientes com ESQ e controles. O genótipo gg foi menos frequente em pacientes esquizofrênicos que não usavam drogas. 	<ul style="list-style-type: none"> Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo 1359 G/A está associado à patofisiologia de ESQ. Sugere que as variações genéticas de CNR1 estão relacionadas ao risco de se usarem drogas na ESQ.
Ujike <i>et al.</i> ²⁰	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> Polimorfismo 1359 G/A: 116 pacientes com ESQ (paranoídes: 55; hebefrênicos: 61) 137 controles Polimorfismo (AAT)_n: 242 pacientes com ESQ (paranoídes: 110; hebefrênicos: 128) 296 controles População japonesa 	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A (rs1049353) Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> A frequência alélica da repetição de (AAT)_n foi diferente entre hebefrênicos e controles (frequência mais alta do alelo de [AAT]₉ e mais baixa do alelo de [AAT]₁₁). Não houve diferença na distribuição tripla de 1359 G/A entre pacientes e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n, mas não o polimorfismo 1359 G/A, está associado à patofisiologia de ESQ hebefrênica.
Morita <i>et al.</i> ¹⁹	Avaliar o envolvimento do gene FAAH na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 260 pacientes com ESQ (paranoídes: 127; hebefrênicos: 127; não classificados: 6) 63 controles População japonesa 	<ul style="list-style-type: none"> Pro129Thr (rs324420) 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença quanto à frequência alélica ou distribuição fenotípica entre pacientes com ESQ e controles (independentemente do subtipo do transtorno). 	<ul style="list-style-type: none"> Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo Pro129Thr está associado à patofisiologia de ESQ.

Martínez-Gras <i>et al.</i> ²¹	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 113 pacientes com ESQ 111 controles População espanhola 	<ul style="list-style-type: none"> Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	Houve diferença quanto à frequência alélica da repetição de (AAT) _n entre pacientes e controles (frequência mais baixa do alelo 4 - [AAT] ₁₀).	<ul style="list-style-type: none"> Sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n está associado à patofisiologia de ESQ. O alelo 4 poderia ser o variante de proteção para a ESQ do gene CNR1.
Zammit <i>et al.</i> ¹⁶	Avaliar o envolvimento dos genes de CNR1 e CHRNA7 na patogênese de ESQ.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 750 pacientes com ESQ 688 controles População britânica 	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A (rs1049353) 	Não houve diferença quanto à distribuição genotípica de 1359 G/A entre pacientes e controles.	Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo 1359 G/A está associado à patofisiologia de ESQ.
Seifert <i>et al.</i> ¹⁷	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 104 pacientes com ESQ 140 controles População alemã 	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A (rs1049353) Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) rs6454674 	<ul style="list-style-type: none"> A frequência alélica de (AAT)₁₀ foi menor em pacientes portadores de ESQ do que em controles, mas não foi estatisticamente significativa. Não houve diferença quanto à frequência alélica dos polimorfismos 1359 G/A (rs1049353) e rs6454674 entre pacientes e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Não sustenta a hipótese de que os polimorfismos 1359 G/A (rs1049353) e rs6454674 estão associados à patofisiologia de ESQ. Houve tendência de uma frequência menor do alelo (AAT)₁₀ na ESQ, talvez não confirmada devido ao tamanho da amostra, que foi pequena.
Chavarría-Siles <i>et al.</i> ²²	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Análises de associação genética baseada em família.	<ul style="list-style-type: none"> 66 pacientes com ESQ hebefrênica 244 pacientes portadores de ESQ (fenótipo amplo) população costarriquenha 	<ul style="list-style-type: none"> Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> Houve associação entre a repetição tripla do polimorfismo de (AAT)_n em pacientes portadores de ESQ hebefrênicos (frequência menor do alelo 4 - [AAT]₁₀). Não houve associação entre o polimorfismo e pacientes portadores de ESQ (fenótipo amplo). 	<ul style="list-style-type: none"> Sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n está associado à patofisiologia de ESQ hebefrênica. Sustenta a hipótese de que mecanismos genéticos e patofisiológicos distintos podem estar relacionados aos diferentes subtipos de ESQ.
Hamdani <i>et al.</i> ¹⁸	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia e resposta de AP.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> 133 pacientes portadores de ESQ em AP atípicos (responsivos: 74; não responsivos: 59) 141 controles População francesa 	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A (rs1049353) rs806368 rs806379 rs806380 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença quanto às frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo 1359 G/A (rs1049353) entre pacientes e controles. A frequência alélica do alelo G do polimorfismo 1359 G/A (rs1049353) foi mais alta nos pacientes esquizofrênicos não responsivos. 	O polimorfismo 1359 G/A (rs1049353) não estaria relacionado à vulnerabilidade da ESQ, mas à resposta do antipsicótico atípico.

					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não houve diferença quanto às frequências alélica e genotípica dos polimorfismos rs806368, rs806379 e rs806380 entre responsivos e não responsivos. 	
Tiwari <i>et al.</i> ²³	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 no ganho de peso induzido por AP em ESQ.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 183 pacientes portadores de ESQ ou transtornos esquizoafetivos em tratamento antipsicótico ▪ População de ascendência europeia (n=117) e africana (n=55) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rs806368 ▪ rs12720071 ▪ rs1049353 ▪ rs806369 ▪ rs806370 ▪ rs806374 ▪ rs806375 ▪ rs806377 ▪ rs806378 ▪ rs2023239 ▪ rs806380 ▪ rs806381 ▪ rs7752758 ▪ rs12528858 ▪ rs12205430 ▪ rs6914429 ▪ rs2180619 ▪ rs754387 ▪ rs9450902 ▪ rs10485170 	A frequência alélica do polimorfismo rs806378 (alelo T) foi mais alta em pacientes esquizofrênicos europeus que ganham mais peso com APs atípicos (clozapina ou olanzapina).	Sustenta a hipótese de que o polimorfismo rs806378 está relacionado ao ganho de peso induzido por AP atípico.
Ishiguro <i>et al.</i> ²⁵	Avaliar o envolvimento do gene CNR2 na patogênese da esquizofrenia	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.920 pacientes portadores de ESQ ▪ 1.920 controles ▪ População japonesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rs9424339 ▪ rs2502959 ▪ rs2501432 (R63Q) ▪ rs2229579 (H316T) ▪ rs12744386 	As frequências alélicas dos polimorfismos rs12744386 e rs2501432 (R63Q) foram mais elevadas em pacientes portadores de ESQ.	Sustenta a hipótese de que os polimorfismos rs12744386 e rs2501432 (R63Q) do gene CNR2 estão associados à patofisiologia da ESQ.
Ho <i>et al.</i> ²⁴	Avaliar interações entre os polimorfismos do gene CNR1, o uso da <i>cannabis</i> , o volume cerebral e a função cognitiva em ESQ.	Estudo transversal com neuroimagem (IRM) e bateria cognitiva.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 52 pacientes portadores de ESQ ou transtorno esquizoafetivo usuários/ dependentes da <i>cannabis</i>. ▪ 183 pacientes com ESQ ou transtorno esquizoafetivo não usuários/ dependentes da <i>cannabis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rs806365 ▪ rs806366 ▪ rs806368 ▪ rs806374 ▪ rs806375 ▪ rs806376 ▪ rs806380 ▪ rs7766029 ▪ rs12720071 ▪ rs1049353 (1359 G/A) ▪ rs6454672 ▪ rs9450898 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os usuários de <i>cannabis</i> apresentaram volumes frontotemporais da SB menores do que os não usuários. ▪ Não houve diferença quanto às frequências alélicas entre usuários e não usuários. ▪ Portadores de rs12720071 (alelo G) apresentaram volumes frontotemporais da SB menores do que os portadores do alelo A. Os usuários da <i>cannabis</i> apresentaram volumes ainda menores da SB parietal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sugere que o uso da <i>cannabis</i> associado aos genótipos específicos de CNR1 pode contribuir para as alterações de SB e déficits cognitivos em um subgrupo de pacientes portadores de ESQ. ▪ Sustenta a hipótese de que as influências genéticas e ambientais agem em conjunto para determinar a expressão fenotípica na ESQ.

- Portadores de rs7766029 (alelo C) apresentaram o lobo parietotemporal menor do que os portadores do alelo T e rs9450898 (alelo C) apresentaram volumes menores da SB frontotemporal do que os portadores do alelo T.
- Portadores rs12720071 alelo G apresentaram os piores resultados nos testes de resolução de problemas e de velocidade de processamento/atenção. Os usuários da *cannabis* tiveram resultados ainda piores nos testes de resolução de problemas.

antipsicóticas. Além disso, as diferenças entre outros três polimorfismos (rs806368, rs806379 e rs806380) foram analisadas entre pacientes refratários ou responsivos ao tratamento antipsicótico, mas nenhuma associação foi encontrada. Finalmente, Morita *et al.*¹⁹ investigaram uma possível relação entre o polimorfismo Pro129Thr (rs324420) do gene FAAH e a esquizofrenia. Nenhuma diferença foi encontrada em um grupo de 260 pacientes com esquizofrenia (127 paranoides, 127 hebefrênicos e seis não classificados), em comparação a 63 controles na população japonesa, independentemente do subtipo de transtorno.

Contrastando esses resultados negativos, outros estudos indicam uma associação entre as variações no gene CNR1 e a esquizofrenia. Ujike *et al.*²⁰ compararam 242 pacientes (110 paranoides e 128 hebefrênicos) com 296 controles saudáveis em uma população japonesa em relação ao polimorfismo (AL136096) com repetição tripla (AAT)_n e encontraram uma diferença relativa à frequência alélica entre hebefrênicos *versus* controles (frequência maior para o alelo [AAT]₉ e menor para o alelo [AAT]₁₇). No mesmo estudo, outro grupo com 116 pacientes e 137 controles foi avaliado quanto a diferenças no polimorfismo G/A (rs1049353), mas nenhuma foi encontrada. Alguns desses resultados foram reproduzidos por Martínez-Gras *et al.*²¹, que encontraram uma frequência baixa do alelo (AAT)₁₀ (alelo 4) em 113 pacientes com esquizofrenia em comparação a 111 controles em uma população espanhola. Chavarría-Siles *et al.*²² compararam 244 pacientes com esquizofrenia, sem a classificação de subtipo, a 66 pacientes do subtipo hebefrênico e não encontraram associação entre o polimorfismo (AL136096) com repetição tripla (AAT)_n em pacientes com esquizofrenia em geral, mas, como Ujike *et al.*,²⁰ observaram um efeito para pacientes do subtipo hebefrênico (frequência menor do alelo [AAT]₁₀). Esses dados refletem a heterogeneidade fisiopatológica da esquizofrenia e sugerem que variações no gene CNR1 podem contribuir para a patogênese dos subtipos específicos desse transtorno.

Tiwari *et al.*²³ avaliaram 20 polimorfismos do gene CNR1 em 183 pacientes portadores de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo em tratamento antipsicótico e encontraram frequência alélica (alelo T) mais alta do polimorfismo rs806378 nos pacientes que ganharam mais peso enquanto usavam clozapina ou olanzapina, o que sugere que essa variação genética está relacionada à suscetibilidade do ganho de peso induzido por antipsicóticos.

Em um estudo interessante, Ho *et al.*²⁴ avaliaram interações entre os polimorfismos de CNR1, o uso de *cannabis*, o volume cerebral e a função cognitiva. Os autores compararam 52 pacientes portadores de esquizofrenia ou de transtorno esquizoafetivo e usuários/dependentes da *cannabis* e 183 pacientes não usuários e observaram menores volumes da substância branca frontotemporal (SB) naqueles que fumavam *cannabis*. Além disso, pacientes com o polimorfismo rs12720071 (alelo G) tinham volumes menores de SB do que aqueles com o alelo A. Aqueles com o alelo G usuários da *cannabis* tinham volumes ainda menores de SB. Pacientes com rs7766029 (alelo C) e rs9450898 (alelo C) apresentaram volumes menores de SB do que aqueles com o alelo T. Na bateria cognitiva, pacientes com rs12720071 (alelo G) apresentaram resultados piores nos testes de resolução de problemas e de velocidade de processamento/atenção. Os resultados dos testes de resolução de problemas foram ainda piores nos portadores do alelo G que fumaram *cannabis*. Aqueles resultados sugerem que o uso da *cannabis* em associação com genótipos específicos de CNR1 pode contribuir para as alterações na SB e para o déficit cognitivo em um subgrupo de pacientes esquizofrênicos, o que favorece a hipótese de que a genética e os fatores ambientais agem em conjunto para determinar a expressão fenotípica na esquizofrenia.

Apenas um estudo focou nas variações do gene CNR2 (que decodifica CB2-R) na patogênese da esquizofrenia. Ishiguro *et al.*²⁵ avaliaram as diferenças quanto às frequências alélicas de cinco polimorfismos de CNR2 (rs9424339, rs2502959,

rs2501432 [R63Q], rs2229579 [H316T] e rs12744386), comparando 1.920 pacientes portadores de esquizofrenia a 1.920 controles em uma população japonesa. Os autores encontraram uma associação entre os polimorfismos rs2501432 (R63Q) e rs12744386 e o transtorno. Esse resultado corrobora a hipótese de que as variações no gene CNR2 podem ter participação na fisiopatologia da esquizofrenia.

De forma geral, a maioria dos estudos se refere aos polimorfismos com repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) e 1359 G/A (rs1049353) do gene CNR1. Dentre os estudos que avaliam o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n (AL136096), um encontrou uma associação com a esquizofrenia,²¹ dois encontraram associações com esquizofrenia do subtipo hebefrênica^{20,22} e dois não encontraram associações entre o polimorfismo e o transtorno.^{14,17} Dentre os estudos que avaliaram o polimorfismo 1359 G/A (rs1049353),^{15-18,20} nenhum identificou qualquer associação. O único estudo que avaliou variações do gene CNR2²⁵ observou uma relação entre dois polimorfismos e a esquizofrenia. Os polimorfismos Pro129Thr (rs324420) do gene FAAH, e rs6454674 do gene CNR1, bem como rs9424339, rs2502959 e rs2229579 (H316T) do gene CNR2, não pareceram ter qualquer relação com o transtorno.

Alterações de receptores canabinoides no cérebro

Outra estratégia empregada por alguns autores para investigar o papel do SECB na fisiopatologia da esquizofrenia foca na determinação dos níveis de CB1-R em determinadas regiões do cérebro possivelmente relacionadas a esse transtorno. Isso foi feito nos estudos *post-mortem* e *in vivo*. Os estudos *post-mortem* avaliaram a densidade de CB1-R por meio de três métodos principais: ensaios com ligação de radioligantes, imuno-histoquímica ou reação em cadeia da polimerase (PCR), enquanto estudos *in vivo* empregaram técnicas de neuroimagem. Esses estudos estão resumidos na Tabela 2.

O primeiro estudo *post-mortem* com um radioligante foi conduzido por Dean *et al.*,²⁶ que investigou diferenças quanto aos níveis de ligação de [³H] CP-55940 (um antagonista de CB1-R) na área 9 do córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC), caudado-putâmen e hipocampo de 14 pacientes com esquizofrenia e 14 controles. Os autores detectaram um aumento da densidade do CB1-R no dlPFC de pacientes, um resultado não relacionado ao consumo de *cannabis*. Não houve diferença em outras regiões do cérebro. Além disso, Dalton *et al.*²⁷ avaliaram a densidade de CB1-R

Tabela 2 Alterações de receptores endocanabinoides no cérebro

Autores	Objetivo	Tipo	Sujeitos	Áreas cerebrais investigadas	Resultados	Conclusões
Dean <i>et al.</i> ²⁶	Avaliar a densidade do CB1-R (por meio do nível da ligação do radioligante [³ H] CP-55940, agonista de CB1) nas áreas do cérebro envolvidas na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando radioligante e autorradiografia.	<ul style="list-style-type: none"> 14 pacientes portadores de ESQ 14 controles 	<ul style="list-style-type: none"> dlPFC, área 9 CP Lobo temporal 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da densidade de CB1-R no dlPFC de sujeitos portadores de ESQ independentemente da recente ingestão de <i>cannabis</i>. Nenhuma diferença na densidade do CB1-R no CP e no hipocampo na comparação de pacientes portadores de ESQ e controles. Aumento na densidade de CB1-R no CP de sujeitos que haviam ingerido recentemente a <i>cannabis</i> (independentemente do diagnóstico). 	Favorece a hipótese de que as mudanças no SECB no dlPFC estão associadas à patologia de ESQ.
Zavitsanou <i>et al.</i> ²⁸	Avaliar a densidade do CB1-R (por meio do nível da ligação do radioligante [³ H] SR141716A, antagonista do CB1) nas áreas do cérebro envolvidas na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando radioligante e autorradiografia.	<ul style="list-style-type: none"> 10 pacientes portadores de ESQ 10 controles 	ACC	Aumento da densidade de CB1-R no ACC de sujeitos portadores de ESQ (independentemente da recente ingestão de <i>cannabis</i>).	Favorece a hipótese de que mudanças no SECB no ACC estão associadas à patologia da ESQ (principalmente os sintomas cognitivos e negativos).
Newell <i>et al.</i> ²⁹	Avaliar a densidade do CB1-R (por meio do nível da ligação do radioligante [³ H] CP-55940, agonista de CB1) nas áreas do cérebro envolvidas na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando radioligante e autorradiografia.	<ul style="list-style-type: none"> oito pacientes portadores de ESQ oito controles 	PCC	Aumento da densidade do CB1-R no PCC (camadas superficiais) de sujeitos portadores de ESQ.	Favorece a hipótese de que mudanças no SECB no PCC estão associadas à patologia da ESQ.

Deng <i>et al.</i> ³⁰	Avaliar a densidade do CB1-R (por meio do nível da ligação do radioligante [3H] SR141716A, antagonista do CB1) nas áreas do cérebro envolvidas na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando radioligante e autorradiografia.	<ul style="list-style-type: none"> oito pacientes portadores de ESQ oito controles 	<ul style="list-style-type: none"> STG 	Não há diferença quanto à densidade do CB1-R no STG, na comparação de pacientes com controles.	Não favorece a hipótese de que CB1-R no STG está associado à patologia de ESQ.
Koethe <i>et al.</i> ³¹	Avaliar a densidade do CB1-R na área do cérebro envolvida em ESQ, TB e TDM.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando imuno-histoquímica.	<ul style="list-style-type: none"> 15 pacientes portadores de ESQ 15 pacientes com TB 15 pacientes com TDM 15 controles 	<ul style="list-style-type: none"> ACC 	Não há diferença quanto à densidade do CB1-R no ACC, na comparação de pacientes portadores de ESQ com controles.	Não favorece a hipótese de que CB1-R no ACC está associado à patologia de ESQ.
Eggen <i>et al.</i> ³²	Avaliar a densidade do CB1-R (expressão do mRNA e da proteína) na área do cérebro envolvida na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando imuno-histoquímica e hibridação <i>in situ</i> .	<ul style="list-style-type: none"> 23 pacientes portadores de ESQ 23 controles 	<ul style="list-style-type: none"> dLPFC, área 9 	Redução da expressão do mRNA e da proteína do CB1-R no dLPFC (área 9), na comparação de pacientes portadores de ESQ com controles.	Favorece a hipótese de que mudanças no dLPFC (área 9) estão associadas à patologia da ESQ.
Uriaguen <i>et al.</i> ³³	Avaliar a densidade do CB1-R, dos receptores D2 da dopamina e A _{2A} da adenosina (expressão do mRNA e da proteína) na área do cérebro envolvida na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando imunoblot e PCR.	<ul style="list-style-type: none"> 31 pacientes jovens esquizofrênicos que cometeram suicídio (11 foram tratados com AP atípicos) 13 vítimas de suicídio não ESQ 33 controles que não cometeram suicídio 	<ul style="list-style-type: none"> dLPFC, área 9 	<ul style="list-style-type: none"> Redução da expressão do mRNA e da proteína do CB1-R no dLPFC (área 9), na comparação de pacientes portadores de ESQ com controles (independentemente do suicídio). Não há diferença quanto à expressão do mRNA do CB1-R no dLPFC (área 9), na comparação de pacientes portadores de ESQ com controles. 	Favorece a hipótese de que mudanças no dLPFC (área 9) estão associadas à patologia da ESQ e de que o uso de antipsicóticos está relacionado à sub-regulação descendente do CB1-R nessa área.
Wong <i>et al.</i> ³⁵	Avaliar a densidade do CB1-R na área do cérebro envolvida na ESQ.	Análise observacional, transversal, neuroimagem <i>in vivo</i> (PET scan) com radioligante.	<ul style="list-style-type: none"> 10 pacientes com ESQ em APs 10 controles 	<ul style="list-style-type: none"> córtices frontal, temporal, parietal, occipital e cingulado, giro fusiforme, hipocampo, para-hipocampo, ínsula, putâmem, caudado, globo pálido, tálamo, cerebelo e ponte. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da densidade do CB1-R na ponte de sujeitos com esquizofrenia. Correlação positiva entre a expressão de CB1-R e os sintomas positivos. Correlação negativa entre a expressão do CB1-R e os sintomas negativos. 	<ul style="list-style-type: none"> Favorece a hipótese de que mudanças no SECB estão associadas à patologia da ESQ.
Eggen <i>et al.</i> ³⁴	Avaliar a densidade do CB1-R na área do cérebro envolvida na ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando imunocitoquímica.	<p>Coorte nº 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 pacientes com ESQ 12 controles <p>Coorte nº 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 pacientes com ESQ 14 pacientes com TDM 14 controles 	<ul style="list-style-type: none"> dLPFC, área 46 	<p>Coorte nº 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução da densidade do CB1-R no dLPFC (área 46) de sujeitos com ESQ. <p>Coorte nº 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução da densidade do CB1-R no dLPFC (área 46), na comparação de pacientes com ESQ, pacientes com TDM e controles. Não há diferença quanto à densidade do CB1-R no dLPFC, na comparação de pacientes portadores de TDM com controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Favorece a hipótese de que mudanças no SEBC (área 46) estão associadas à patologia da ESQ As alterações do CB1-R estão presentes em algumas regiões do dLPFC e seriam específicas (não presentes no TDM) da ESQ.

Ceccarini <i>et al.</i> ³⁶	Avaliar a densidade do CB1-R na área do cérebro envolvida na ESQ.	Análise observacional, transversal, neuroimagem <i>in vivo</i> (PET scan) com radioligante.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 49 pacientes portadores de ESQ com AP ▪ nove pacientes portadores de ESQ sem AP ▪ 12 controles 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NA ▪ Ínsula ▪ ACC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento da densidade do CB1-R no NA de sujeitos com esquizofrenia. ▪ Aumento da densidade do CB1-R na ínsula e no ACC de sujeitos com esquizofrenia em tratamento com AP. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favorece a hipótese de que mudanças no SECB no NA, na ínsula e no ACC estão associadas à patologia da ESQ.
Dalton <i>et al.</i> ²⁷	Avaliar a densidade do CB1-R (ligação do radioligante [³ H] CP-55940 e expressão do mRNA) na área do cérebro envolvendo a ESQ.	Análise observacional, transversal, <i>post-mortem</i> do tecido cerebral usando radioligante, autorradiografia e PCR quantitativa.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 pacientes com ESQ paranoide ▪ 21 pacientes com ESQ não paranoide ▪ 37 controles 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dlPFC, área 46 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento da densidade do CB1-R no dlPFC (área 46) de sujeitos com esquizofrenia paranoide. ▪ Não há diferença quanto à expressão do mRNA do CB1-R, na comparação entre pacientes portadores de esquizofrenia e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favorece a hipótese de que mudanças no SECB no dlPFC (área 46) estão associadas à patologia da ESQ paranoide.

em outra área do dlPFC (área 46) com o mesmo ligante e encontraram um aumento na densidade desse receptor em pacientes com esquizofrenia paranoide ($n = 16$) quando comparados aos controles ($n = 37$). Zavitsanou *et al.*²⁸ focaram no córtex cingulado anterior (ACC) com o uso do antagonista de CB1-R [³H]-SR141716A em 10 pacientes com esquizofrenia *versus* 10 controles, descrevendo um aumento da densidade de CB1-R. Newell *et al.*²⁹ também encontraram um aumento da expressão do CB1-R no córtex cingulado posterior (PCC), conforme revelado pelo agonista de CB1-R [³H]-CP-55940, em oito pacientes e oito controles. Finalmente, Deng *et al.*³⁰ avaliaram as diferenças na ligação de [³H]-SR141716A no giro temporal superior (STG), uma região cerebral envolvida nas alucinações auditivas. No entanto, não encontraram nenhuma diferença entre pacientes ($n = 8$) e controles ($n = 8$).

Quatro estudos *post-mortem* empregaram técnicas diferentes para medir a densidade de CB1-R. Por meio da imuno-histoquímica, Koethe *et al.*³¹ não encontraram diferenças no ACC de pacientes com esquizofrenia em relação aos controles ($n = 15$ por grupo). No entanto, Eggen *et al.*³² observaram uma redução de CB1-R no dlPFC (área 9), conforme revelado pela expressão da proteína, e do RNAm de 23 pacientes e do mesmo número de controles. Da mesma forma, Urigüen *et al.*³³ encontraram a expressão reduzida da proteína CB1-R (mas não do RNAm) nessa mesma região em uma amostra de 31 jovens pacientes, se comparados a 33 controles. Finalmente, Eggen *et al.*³⁴ também avaliaram a densidade de CB1-R no dlPFC, área 46, em duas coortes de pacientes e controles. Na primeira coorte, que contém o mesmo grupo do estudo anterior, encontrou-se redução da densidade de CB1-R nessa região do cérebro. Na segunda, contendo 14 pacientes com esquizofrenia, 14 com depressão maior e 14 controles, também houve redução da densidade do CB1-R na esquizofrenia, se comparada aos controles e ao grupo que sofre de depressão maior.

Com relação aos estudos *in vivo*, dois avaliaram os níveis do CB1-R no cérebro por meio dos métodos de neuroimagem. Wong *et al.*³⁵ empregaram o PET scan para avaliar a

expressão do receptor em determinadas áreas do cérebro (córtices frontal, temporal, parietal, occipital e cingulado; giro fusiforme, hipocampo, ínsula, putâmen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo, cerebelo e ponte) de 10 pacientes e um número igual de controles. Foi encontrado um aumento significativo da expressão do receptor apenas na ponte. Também houve tendência em nesse sentido na maioria das regiões (exceto para o giro fusiforme e o cerebelo). Além disso, os autores verificaram que a expressão do CB1-R se correlaciona diretamente com os sintomas positivos e de forma inversa com os negativos. Ceccarini *et al.*³⁶ também empregaram o PET scan para avaliar os níveis do receptor em três áreas do cérebro (núcleo *accumbens*, ínsula e ACC) de 49 pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos, nove pacientes sem tratamento e 12 controles. Os autores observaram um aumento na densidade do CB1-R no núcleo *accumbens*, independentemente do *status* do tratamento, e um aumento na ínsula e no ACC em pacientes tratados em relação aos controles.

Em resumo, os estudos que medem a expressão do CB1-R na esquizofrenia geram resultados contraditórios. Cinco deles avaliaram o dlPFC (três deles com foco na área 9 e dois na área 46). Na área 9, um estudo encontrou um aumento²⁶ e dois um decréscimo^{32,33} na esquizofrenia. Com relação à área 46, um estudo verificou um aumento²⁷ e outro um decréscimo.³⁴ No ACC, dois estudos observaram níveis mais altos do CB1-R,^{28,36} enquanto outro não encontrou diferenças entre pacientes e controles.³¹ Por outro lado, houve um aumento de PCC²⁹, da ponte³⁵, do núcleo *accumbens* e da ínsula.³⁶ Nenhuma diferença foi observada no caudado-putâmen, no hipocampo²⁶ e no STG³⁰.

Alterações nos níveis endocanabinoides no líquido e no sangue

Além de mudanças no SECB em regiões cerebrais, estudos descreveram níveis alterados de eCB no líquido e no sangue coletado de pacientes. Os oito estudos recuperados em nossas buscas estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Alterações nos níveis de endocanabinoides no líquido e no sangue na esquizofrenia

Autores	Objetivos	Tipo	Sujeitos	Sangue x líquido	eCBs	Intervenção	Resultados antes da intervenção	Resultados	Conclusões
Leweke <i>et al.</i> ³⁷	Avaliar a hipótese de que a ESQ está relacionada às alterações do SECB no líquido.	Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia gasosa/espectrometria de massas.	<ul style="list-style-type: none"> 10 pacientes portadores de ESQ 11 controles 	líquor	<ul style="list-style-type: none"> AEA PEA 	Não	N.A.	Níveis mais altos de AEA e PEA na ESQ.	Sustenta a hipótese de que as alterações do líquido no SECB estão envolvidas na fisiologia da ESQ.
Yao <i>et al.</i> ⁴¹	Avaliar a hipótese de que a ESQ está relacionada às alterações no sangue.	Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia gasosa/espectrometria de massas.	<ul style="list-style-type: none"> 17 pacientes com ESQ FENN 20 pacientes crônicos com esquizofrenia estável (com ou sem AP) 20 controles 	Sangue (plasma)	<ul style="list-style-type: none"> AEA 2-AG 	Não	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> Níveis mais altos de AEA em pacientes com ESQ FENN do que em controles. Níveis mais baixos de 2-AG em pacientes com ESQ FENN do que em pacientes crônicos com ESQ estável (sem AP). Níveis de 2-AG não diferiram entre ESQ FENN e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustenta a hipótese de que as alterações do SECB no sangue estão envolvidas na fisiologia da ESQ. Níveis plasmáticos de AEA na ESQ parecem ser independentes da mudança do estado, enquanto o alto nível plasmático de 2-AG pode estar relacionado à progressão da doença.
De Marchi <i>et al.</i> ⁴³	Avaliar a hipótese de que a ESQ está relacionada às alterações de SECB no sangue.	Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia líquida/espectrometria de massas e mRNA por meio de PCR.	<ul style="list-style-type: none"> 12 pacientes agudos sem tratamento da ESQ Subgrupo de cinco pacientes portadores de ESQ remittidos (pós-tratamento) 20 controles 	Sangue	<ul style="list-style-type: none"> AEA (em todos os grupos) FAAH, CB1-R e CB2-R mRNA (pacientes na fase aguda e remittidos) 	Tratamento antipsicótico (olanzapina)	Níveis altos de AEA em pacientes agudos de ESQ.	<ul style="list-style-type: none"> No subgrupo dos pacientes esquizofrênicos remittidos (pós-tratamento): Diminuição dos níveis de AEA Diminuição de FAAH e CB2-R mRNA Não houve diferença quanto aos níveis de CB1-R mRNA. 	Sustenta a hipótese de que as alterações de SECB no sangue estão envolvidas na fisiologia da ESQ.

Giuffrida et al. ³⁸	Avaliar a hipótese de que os eCBs são alterados na ESQ, mas não em outros transtornos psiquiátricos	Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia líquida/espectrometria de massas.	<ul style="list-style-type: none"> • 47 pacientes com ESQ FENN paranoide • 71 pacientes com ESQ paranoide nos APs (típicos: 36; atípicos: 35) • 22 pacientes com transtornos afetivos • 13 pacientes com demência • 84 controles 	Líquor e sangue (soro)	<ul style="list-style-type: none"> • AEA • PEA • OEA 	Não	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis mais altos de AEA no líquor e níveis mais baixos de PEA no líquor em pacientes com ESQ FENN do que em controles. • Níveis mais altos de AEA e PEA do líquor em pacientes com ESQ em tratamento antipsicótico agudo do que em controles. • Os níveis de AEA no líquor não diferiram entre os pacientes ESQ em AP atípicos, pacientes com transtorno afetivo, pacientes com demência e controles. • Os níveis de OEA no líquor não diferiram entre pacientes com ESQ FENN e controles. • Níveis de AEA não diferiram entre todos os grupos de pacientes e controles. • Correlação negativa entre os níveis de AEA no líquor e a PANSS em pacientes com ESQ FENN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustenta a hipótese de que as alterações do líquor no SECB estão envolvidas na patofisiologia da ESQ. • Níveis maiores da AEA principal seriam uma resposta moduladora para o aumento da dopamina na psicose (<i>feedback</i> inibitório).
Leweke et al. ³⁹	Avaliar a hipótese de que a frequência do uso da <i>cannabis</i> altera os níveis AEA no líquor e sangue, na ESQ.	Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia líquida/espectrometria de massas.	<ul style="list-style-type: none"> • 44 pacientes com ESQ FENN (dois subgrupos: frequências alta e baixa do uso da <i>cannabis</i>) 	Líquor e sangue (soro)	<ul style="list-style-type: none"> • AEA • PEA • OEA 	Não	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis mais altos de AEA no líquor em pacientes que apresentam baixa frequência de uso da <i>cannabis</i> do que em pacientes com alta frequência de uso da <i>cannabis</i> e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustenta a hipótese de que as alterações do líquor no SECB estão envolvidas na patofisiologia da ESQ.

<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> Níveis de AEA, PEA e OEA no sangue não foram diferentes entre pacientes e controles. Correlação negativa entre os níveis de AEA no líquor e a PANSS em pacientes com ESQ FENN e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i> O uso intensivo da <i>cannabis</i> em indivíduos com um SECB hiperativo sub-regular de forma descendente a sinalização central do eCB. 	<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>
<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>	<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>
<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>	<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>
<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>	<p>81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p>



<p>• Não houve diferença quanto aos níveis de OEA no sangue entre pacientes e controles.</p> <p>• Correlação negativa entre níveis de AEA no líquor e a PANSS (síndrome cognitiva).</p>	<p>• Níveis mais altos de pFAA em pacientes com ESQ FENN paranoide do que em controles.</p> <p>• Normalização dos níveis de pFAA em pacientes com ESQ em tratamento com AP típicos.</p> <p>• Níveis de pFAA permaneceram elevados em pacientes em tratamento com AP atípicos.</p> <p>• Níveis mais altos de pFAA em pacientes com transtorno afetivo do que em controles.</p>	<p>N.A.</p> <p>Não</p> <p>• pFAA</p> <p>Sangue (soro)</p> <p>• 70 pacientes com ESQ FENN paranoide</p> <p>• 74 pacientes com ESQ paranoide aguda em tratamento com AP (típicos: 40; atípicos: 34)</p> <p>• 37 pacientes com transtorno afetivo</p> <p>• 59 controles</p> <p>Quantificação de pFAA por meio da cromatografia líquida/espectrometria de massas.</p> <p>Avaliar as alterações nos níveis de pFAA na ESQ.</p>
<p>ACC: córtex cingulado anterior; AEA: anandamida; AP: antipsicótico; TB: transtorno bipolar; CB1-R: receptor CB1; CB2-R: receptor CB2; CNR1: gene CB1-R; CHRNA7: receptor alfa-7 nicotínico; CNR2: gene CB2-R; CP: caudado-putâmen; Líquor: líquido cefalorraquidiano; DIPFC: córtex pré-frontal dorsolateral; eCB: endocanabinoide; FAAH: amida hidrolase de ácido graxo; FENN: primeiro episódio em vírgens de tratamento; TDM: transtorno de depressão maior; IRM: imagem por ressonância magnética; mRNA: RNA mensageiro; NA: não aplicável; OEA: oleoiletanolamida; PCC: córtex cingulado posterior; PCR: reação em cadeia da polimerase; PEA: palmitoiletanolamida; PET: tomografia por emissão de pósitron; pFAA: amida de ácido graxo primária (oleoamida, linoleoamida, amida heptadecenoico, amida palmítico, amida mirístico); ESQ: esquizofrenia; STG: giro temporal superior; SB: substância branca; 2-AG: 2-acil-glicerol.</p>		

Quatro deles mediram os níveis de eCB no líquido. Leweke *et al.*³⁷ focaram nos níveis de AEA e PEA em 10 pacientes com esquizofrenia e 11 controles e encontraram níveis elevados de AEA em pacientes. Em outro estudo, Giuffrida *et al.*³⁸ mediram AEA, PEA e OEA em quatro grupos: 47 pacientes sem tratamento com primeiro episódio de esquizofrenia paranoide; 71 sob tratamento com antipsicóticos (36 típicos e 35 atípicos); 22 com transtornos de humor e 13 com síndrome demencial. Os níveis de AEA aumentaram, enquanto o PEA diminuiu no primeiro grupo de pacientes. Ambos eCBs aumentaram em pacientes em tratamento com antipsicóticos atípicos. Em pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos típicos, com transtornos de humor e com demência, não houve mudanças nos níveis de AEA se comparados aos controles. Os níveis de OEA em pacientes sem tratamento com primeiro episódio de esquizofrenia paranoide não diferiram daqueles dos controles. É importante ressaltar que havia uma correlação negativa entre os níveis de AEA no líquido em pacientes com esquizofrenia e os sintomas (conforme revelado pela Escala das Síndromes Negativas e Positivas, PANSS), o que sugere que o AEA pode representar uma resposta moduladora contra o estado hiperdopaminérgico característico da esquizofrenia.

Para avaliar os efeitos do consumo da *cannabis* nos níveis de eCB no líquido, Leweke *et al.*³⁹ mediram os níveis de AEA, PEA e OEA em 44 pacientes com esquizofrenia e 81 controles e ambos os grupos foram divididos em subgrupos de acordo com o consumo elevado ou baixo da *cannabis*. Os autores detectaram um nível mais alto de AEA no líquido em pacientes que consumiram menos *cannabis* na comparação com aqueles que a usaram com frequência ou aos controles. Os níveis de outros eCBs não foram alterados. Houve uma correlação negativa entre os níveis de AEA no líquido e o escore de PANSS, mas apenas no grupo de pacientes que apresentaram baixo consumo de *cannabis*. Os autores sugeriram que o uso pesado da *cannabis* por sujeitos com SECB hiperativos pode provocar um *down-regulation* da sinalização de AEA no sistema nervoso central e interromper a modulação de eCB no sistema dopaminérgico.³⁹

Koethe *et al.*⁴⁰ testaram a hipótese de que o aumento de eCBs na esquizofrenia poderia ser detectado nos estágios iniciais do transtorno. Dessa forma, mediram os níveis de AEA e OEA em 27 pacientes psicóticos na fase prodrômica e 81 controles. Os níveis de AEA, mas não de OEA, foram elevados nos pacientes. Novamente, houve uma correlação inversa entre o escore PANSS, mas apenas quanto às dimensões cognitivas. Pacientes em estágio prodrômico com níveis mais elevados de AEA no líquido tendem a desenvolver menos psicose, o que sustenta a hipótese de que o SECB pode exercer um papel modulador sobre o sistema dopaminérgico, que, por sua vez, protege contra os sintomas positivos. Giuffrida *et al.*,³⁸ Leweke *et al.*³⁹ e Koethe *et al.*⁴⁰ também mediram os níveis de AEA, PEA e OEA no sangue (soro), mas não observaram diferenças relativas aos controles. Yao *et al.*⁴¹ mediram AEA e 2-AG em 17 pacientes sem tratamento com primeiro episódio de esquizofrenia, 20 pacientes estáveis e 20 controles. Eles observaram um aumento de AEA no primeiro grupo em comparação aos controles e níveis reduzidos de 2-AG em relação aos pacientes estáveis. Schwarz *et al.*⁴² mediram a amida de ácido graxo (FAA, uma classe de lipídios que inclui os eCBs) em 70 pacientes com esquizofrenia paranoide sem

tratamento, 74 com esquizofrenia paranoide em tratamento com antipsicóticos (34 com antipsicóticos atípicos e 40 com antipsicóticos típicos), 37 com transtorno de humor e 59 controles. Os autores observaram que os níveis de FAA aumentaram em pacientes sem tratamento, portadores de esquizofrenia, em relação aos controles e que esses níveis foram normalizados em pacientes tratados com antipsicóticos típicos, mas não com os atípicos.

Finalmente, dois estudos avaliaram os níveis sanguíneos dos eCBs antes e depois do tratamento com antipsicóticos. De Marchi *et al.*⁴³ mediram AEA e mRNA para FAAH, CB1-R e CB2-R no sangue de 12 pacientes com esquizofrenia que apresentavam psicose aguda e 20 controles. Antes do tratamento, os níveis de AEA eram mais altos em pacientes, mas após o tratamento com olanzapina e melhora dos sintomas positivos em cinco pacientes, os níveis de AEA reduziram-se a níveis semelhantes aos dos controles. Também houve redução de FAAH e CB2-R mRNA, mas não do CB1-R mRNA. Potvin *et al.*⁴⁴ testaram a hipótese de que a quetiapina poderia ajudar a reduzir o abuso de drogas em pacientes com esquizofrenia por meio da modulação do SECB. Eles quantificaram os níveis de AEA, 2-AG, PEA e OEA em 27 pacientes com esquizofrenia dependentes de substâncias e 17 controles. Antes do tratamento, os níveis de AEA, PEA e OEA, mas não o de 2-AG, aumentaram. Após 12 semanas de tratamento com quetiapina, houve redução do abuso de drogas e melhora dos sintomas positivos, negativos e depressivos, mas não houve redução dos níveis de AEA, PEA ou OEA.

Em resumo, quatro estudos detectaram um aumento dos níveis de AEA no líquido.³⁷⁻⁴⁰ Com relação às medidas no sangue, três também alcançaram esse resultado,^{41,43,44} enquanto três não encontraram diferença alguma.^{38,39,40} Um estudo⁴¹ mostrou níveis reduzidos de 2-AG no sangue e outro mostrou níveis inalterados.⁴⁴ Os níveis da OEA no líquido não diferiram daqueles dos controles em dois estudos,^{38,39} embora, no sangue, fossem mais altos⁴⁴ ou estivessem inalterados.^{39,40} Um estudo verificou que os níveis de PEA no líquido aumentaram em pacientes que recebiam antipsicóticos atípicos e reduziram nos pacientes sem tratamento.³⁸ Outros estudos verificaram que os níveis sanguíneos estavam elevados⁴⁴ ou inalterados.⁴⁰ Em dois estudos,^{38,43} o tratamento com antipsicóticos atípicos foi inversamente correlacionado aos níveis de AEA no sangue, mas outra pesquisa não encontrou alteração alguma.⁴⁴ Já o uso de AP típicos alterou AEA e FAA a níveis semelhantes aos dos controles.^{38,42}

Conclusão

A presente revisão sistemática descreveu a literatura que investiga mudanças no SECB em pacientes portadores de esquizofrenia. Os artigos originais revistos aqui abordaram os polimorfismos genéticos, a expressão dos receptores canabinoides em regiões específicas do cérebro e os níveis de eCB no líquido ou no sangue.

Até agora, é difícil esboçar qualquer teoria consistente sobre o papel do SECB nesse importante transtorno psiquiátrico. Levando em consideração os efeitos agudos da *Cannabis sativa* e dos canabinoides, que induzem efeitos psicotomiméticos,⁴⁵ e as evidências epidemiológicas que sugerem que o consumo crônico da *Cannabis* pode ser fator de predisposição à esquizofrenia,^{10,11,12} há uma razão para associar mudanças no SECB a sintomas nesse transtorno.

De fato, foi proposta uma hipótese endocanabinoide da esquizofrenia.⁴⁶ No entanto, não se pode deduzir nenhuma idéia clara sobre isso a partir dos estudos revisados.

Esse tópico é relevante não só por razões teóricas. A atual terapia farmacológica da esquizofrenia está limitada ao antagonismo dos receptores de dopamina, que apresenta eficácia limitada e consideráveis efeitos colaterais.³ Assim, estratégias farmacológicas alternativas podem ser alcançadas e uma possível abordagem envolve a caracterização de outros sistemas neurotransmissores afetados nesse transtorno. Tal estratégia tem sido usada, por exemplo, com o sistema glutamatérgico. Baseado na teoria de que a esquizofrenia pode estar relacionada com um baixo funcionamento glutamatérgico, tentativas de aumentar a sua neurotransmissão vem sendo feitas.^{6,7} Quanto ao SECB, tem-se investigado se o antagonismo de CB1-R induz os efeitos antipsicóticos, como uma consequência dos efeitos psicotomiméticos de canabinoides que ativam esse receptor. No entanto, até agora, os resultados são heterogêneos.⁴⁷ Estudos em animais também são inconsistentes.⁴⁸

Por fim, apesar de alguns estudos investigarem mudanças do SECB na esquizofrenia, ainda não está claro se o mau funcionamento desse sistema estaria relacionado de forma consistente a esse transtorno.

Declarações

Rodrigo Ferretjans

Local de trabalho: Programa de Pós-graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

Fabício A. Moreira

Local de trabalho: Programa de Pós-graduação em Neurociências, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

Antônio L. Teixeira

Local de trabalho: Programa de Pós-graduação em Neurociências, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

João V. Salgado

Local de trabalho: Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto Raul Soares - FHEMIG; Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Os autores não possuem conflitos de interesse relativos ao tema deste artigo.

* Modesta

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Referências

- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1738-49.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-45.
- Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081-90.
- Carlsson ML, Carlsson A, Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr Med Chem*. 2004;11(3):267-77.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23.
- Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):96-102.
- Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213(2-3):289-305.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):588-631.
- Cohen M, Solowij N, Carr V. *Cannabis*, cannabinoids, and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(5):357-68.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of *cannabis*. *Lancet*. 1998;352(9140):1611-6.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. *Cannabis*, the mind and society: the harsh realities. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(11):885-95.
- Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A, Markey CJ, Beshah E, Guroff JJ, Maxwell ME, Kazuba DM, Whiten R, Goldin LR, Gershon ES, Gejman PV. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics*. 1997;43(1):1-8.
- Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2000;10(3):149-51.
- Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet*. 2001;105(8):749-52.
- Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genotype effects of CHRNA7, CNR1, and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and *cannabis* use. *Br J Psychiatry*. 2007;191:402-7.
- Seifert J, Ossege S, Emrich HM, Schneider U, Stuhmann M. No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2007;426(1):29-33.
- Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N, Ades J, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Gorwood P. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(1):34-40.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005;376(3):182-7.
- Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(5):515-8.
- Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernández E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(7):437-41.
- Chavarria-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramírez M, Salazar R, Raventos H, Escamilla MA. Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(3):279-84.

23. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Lisker A, Singh D, Souza RP, Batra P, Zaidi SH, Chen S, Liu F, Puls I, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(6):1315-24.
24. Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;128(1-3):66-75.
25. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2010;67(10):974-82.
26. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and *cannabis* use. *Neuroscience*. 2001;103(1):9-15.
27. Dalton VS, Long LE, Weickert CS, Zavitsanou K. Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1620-30.
28. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(2):355-60.
29. Newell KA, Deng C, Huang XF. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res*. 2006;172(4):556-60.
30. Deng C, Han M, Huang XF. No changes in densities of cannabinoid receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2007;23(6):341-7.
31. Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm*. 2007;114(8):1055-63.
32. Eggan SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):772-84.
33. Urigüen L, García-Fuster MJ, Callado LF, Morentin B, La Harpe R, Casadó V, Lluís C, Franco R, García-Sevilla JA, Meana JJ. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206(2):313-24.
34. Eggan SM, Stoyak SR, Verrico CD, Lewis DA. Cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex: Comparison of schizophrenia and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(10):2060-71.
35. Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymont V, Brasic J, Guevara M, Ye W, Dannals RF, Ravert HT, Nandi A, Rahmim A, Ming JE, Grachev I, Roy C, Cascella N. Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [¹¹C]OMAR. *Neuroimage*. 2010;52(4):1505-13.
36. Ceccarini J, De Hert M, van Winkel R, Koethe D, Bormans G, Leweke M, Peuskens J, Van Laere K. In vivo PET imaging of cerebral type 1 cannabinoid receptor availability in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010;117(2):170.
37. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999;10(8):1665-9.
38. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(11):2108-14.
39. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of *cannabis* use. *Schizophr Res*. 2007;94(1-3):29-36.
40. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Piomelli D, Leweke FM. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009 Apr;194(4):371-2. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2011; 198(6):495.
41. Yao JK, van Kammen DP, Reddy RD, Keshavan MS, Schmid PC, Berdyshev EV, Krebsbach RJ, Schmid HHO. Elevated endocannabinoids in plasma from patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:645-655.
42. Schwarz E, Whitfield P, Nahnsen S, Wang L, Major H, Leweke FM, Koethe D, Lio P, Bahn S. Alterations of primary fatty acid amides in serum of patients with severe mental illness. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:308-14.
43. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003;2:5.
44. Potvin S, Kouassi E, Lipp O, Bouchard RH, Roy MA, Demers MF, Gendron A, Astarita G, Piomelli D, Stip E. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):262-9.
45. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1558-72.
46. Müller-Vahl KR, Emrich HM. *Cannabis* and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1037-48.
47. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):208-19.
48. Parolaro D, Realini N, Vigano D, Guidali C, Rubino T. The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp Neurol*. 2010;224(1):3-14.