

Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos dos canabinoides: relevância para a psicose e a esquizofrenia

Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia

R. Andrew Sewell^{1,2,3}, Patrick D. Skosnik^{1,2,3}, Icelini Garcia-Sosa^{1,2,3}, Mohini Ranganathan^{1,2,3}, Deepak Cyril D'Souza^{1,2,3}

¹ Serviço de Psiquiatria, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, EUA

² Abraham Ribicoff Research Facilities, Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, EUA

³ Departamento de Psiquiatria, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EUA

Resumo

Avanços recentes no conhecimento sobre a função do receptor de canabinoide renovaram o interesse na associação entre *cannabis* e psicose. Linhas convergentes de evidências sugerem que os canabinoides podem produzir uma ampla gama de sintomas transitórios positivos, negativos e cognitivos assemelhados aos de esquizofrenia. Os canabinoides também produzem alguns déficits psicofisiológicos sabidamente presentes na esquizofrenia. É igualmente claro que em indivíduos com um transtorno psicótico estabelecido, os canabinoides podem exacerbar sintomas, desencadear recaídas e ter consequências negativas no curso da doença. Evidências crescentes sugerem que a exposição precoce e pesada à *cannabis* pode aumentar o risco de se desenvolver um transtorno psicótico como a esquizofrenia. A relação entre exposição à *cannabis* e esquizofrenia preenche alguns, mas não todos os critérios usuais de causalidade. Porém, a maioria das pessoas que utilizam *cannabis* não desenvolve esquizofrenia e muitas pessoas diagnosticadas com esquizofrenia nunca utilizaram *cannabis*. Portanto, é provável que a exposição à *cannabis* seja uma “causa componente” que interage com outros fatores para “causar” esquizofrenia ou outro transtorno psicótico, mas não é nem necessária nem suficiente para fazê-lo sozinha. No entanto, na ausência de causas conhecidas da esquizofrenia e com as implicações de políticas de saúde pública, se tal vínculo for estabelecido, as causas componentes, tais como a exposição a canabinoide, devem continuar sendo um foco de estudos futuros. Finalmente, são necessárias mais pesquisas para identificar os fatores subjacentes à vulnerabilidade à psicose relacionada a canabinoide e para elucidar os mecanismos biológicos subjacentes a esse risco.

Descritores: Cannabis; Canabinoides; Esquizofrenia, Cognição; Adaptação fisiológica/efeitos de drogas

Abstract

Recent advances in knowledge about cannabinoid receptor function have renewed interest in the association between cannabis and psychosis. Converging lines of evidence suggest that cannabinoids can produce a full range of transient schizophrenia-like positive, negative and cognitive symptoms. Cannabinoids also produce some psychophysiological deficits also known to be present in schizophrenia. Also clear is that in individuals with an established psychotic disorder, cannabinoids can exacerbate symptoms, trigger relapse, and have negative consequences on the course of the illness. Increasing evidence suggests that early and heavy cannabis exposure may increase the risk of developing a psychotic disorder such as schizophrenia. The relationship between cannabis exposure and schizophrenia fulfills some, but not all, of the usual criteria for causality. However, most people who use cannabis do not develop schizophrenia, and many people diagnosed with schizophrenia have never used cannabis. Therefore, it is likely that cannabis exposure is a “component cause” that interacts with other factors to “cause” schizophrenia or other psychotic disorder, but is neither necessary nor sufficient to do so alone. In the absence of known causes of schizophrenia, however, and the implications for public health policy should such a link be established the role of component causes such as cannabinoid exposure should remain a focus of further study. Finally, further work is necessary to identify the factors that underlie individual vulnerability to cannabinoid-related psychosis and to elucidate the biological mechanisms underlying this risk.

Descriptors: Cannabis; Cannabinoids; Schizophrenia; Cognition; Adaptation, physiological/drug effects

Correspondência

Deepak Cyril D'Souza
Psychiatry Service
116A, VA Connecticut Healthcare System, 950 Campbell Avenue,
West Haven, CT 06516
Tel.: (203) 932-5711 Fax: (203) 937-4860
E-mail: deepak.dsouza@yale.edu

Introdução

A relação entre canabinoides e psicose é conhecida há quase mil anos. Em 1235, Ibn Beitar relatou o uso de *cannabis* para a insanidade¹ e, em 1845, Moreau de Tours escreveu que a *cannabis* poderia precipitar “reações psicóticas agudas, que perduram geralmente só por poucas horas, mas ocasionalmente até por uma semana”². O aumento do uso mundial da *cannabis* e os avanços recentes em nossa compreensão sobre o sistema canabinoide cerebral renovaram e revigoraram o interesse na associação entre o uso de *cannabis* e psicose. Este artigo proporciona uma revisão sobre os efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos, transitórios e persistentes, dos canabinoides. Apesar de os mecanismos subjacentes à associação entre canabinoides e psicose não serem revisados, é apresentada uma discussão sobre causalidade.

Mas, antes, vários termos utilizados nesta revisão têm que ser definidos. A distinção entre sintomas psicóticos e transtorno psicótico é importante. Os sintomas psicóticos incluem pensamento e fala desorganizados, delírios, alucinações e outras alterações na percepção. Um transtorno psicótico, como a esquizofrenia, é uma condição caracterizada por sintomas psicóticos persistentes e acompanhada por déficits funcionais na maior parte das esferas da vida. Os sintomas da esquizofrenia incluem não somente sintomas psicóticos positivos como os descritos acima, mas também sintomas negativos (falta de motivação, retraimento social e embotamento afetivo, entre outros) e déficits cognitivos (prejuízo na memória, na atenção e na função executiva). Além disso, a *cannabis* é um conjunto de cerca de 70 canabinoides³, incluindo o Δ^9 -tetraidrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD). Portanto, a *cannabis* é mais do que somente Δ^9 -THC.

Efeitos comportamentais e cognitivos transitórios dos canabinoides

1. Evidências não experimentais

Várias linhas de evidências sugerem que a *cannabis* e outros canabinoides podem produzir um conjunto de sintomas psicóticos transitórios em uma consciência inalterada em outros aspectos. Relatos de caso fornecem ricas descrições de sintomas psicóticos que podem ocorrer durante a intoxicação com *cannabis*^{2,4-13}. Os sintomas incluem despersonalização, desrealização, paranoia, ideias de referência, fuga de ideias, pensamento acelerado, pensamento desorganizado, delírios persecutórios, delírios de grandeza, alucinações auditivas e visuais, e prejuízos na atenção e memória em uma consciência de outra forma clara. Apesar de ricos em detalhes, os relatos individuais estão repletos de alguns fatores de confusão e são difíceis de serem generalizados. Algumas das limitações dos relatos de caso podem ser corrigidas em levantamentos com base populacional que sugerem que entre 20 e 50% dos indivíduos relatam paranoia, ideias persecutórias e alucinações quando sob a influência da *cannabis*^{14,15}.

Os efeitos observados dos canabinoides usados para fins medicinais fornecem outra fonte de dados sobre a associação entre *cannabis* e psicose. O Δ^9 -THC, a nabilona (9-trans-keto-

canabinoide) e o levonantradol foram utilizados no tratamento de várias condições médicas, incluindo náusea induzida por quimioterapia, espasticidade devida à esclerose múltipla e síndromes dolorosas.

Os sintomas psicóticos relatados com o uso desses canabinoides incluem “perda de controle”, distúrbios no pensamento, sentimentos de irrealidade, apreensão, medo e paranoia, ansiedade e pânico, dissociação, despersonalização, disforia, dificuldade de concentração, alucinações, outras alterações perceptuais, amnésia e ansiedade concomitante¹⁶⁻³⁰. De fato, o levonantradol, que foi desenvolvido como um agente analgésico, foi abandonado devido à alta incidência de efeitos colaterais comportamentais intoleráveis. Em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados que compararam os efeitos antieméticos de canabinoides sintéticos com placebo ou outros antieméticos, 6% dos pacientes que receberam esses canabinoides apresentaram-se com alucinações e 5% com “paranoia”, ao passo que nenhum paciente tratado com drogas controle apresentou-se com tais efeitos colaterais^{31,32}. Esses efeitos parecem aumentar com o aumento da dose e com repetidas doses.

2. Evidências experimentais

Em um dos primeiros estudos experimentais realizados sob os auspícios do LaGuardia Committee on Marihuana, em 1944, 12,5% dos indivíduos relataram terem vivenciado reações psicóticas com doses ao redor de 30-50mg de *cannabis* oral e de 8-30mg de *cannabis* inalada³³. No entanto, esses indivíduos eram prisioneiros e não se pode presumir que estivessem livres de transtornos psiquiátricos. Ames estudou os efeitos de doses orais não analisadas de extrato de *cannabis* (entre 50 e 70mg de Δ^9 -THC) em 12 médicos presumivelmente saudáveis³⁴. Os indivíduos relataram pensamento fragmentado, dissociação entre pensamentos e ação, distúrbio na percepção temporal e espacial, ilusões e alucinações visuais, desrealização e despersonalização, alterações de humor, ansiedade e déficits de memória. Alguns apresentaram ideação delirante sobre a presença de gravadores escondidos, medos de serem hipnotizados, submetidos à eletroconvulsoterapia (ECT), ou, de desenvolverem esquizofrenia. Um sujeito tornou-se hipomaníaco, com delírios persecutórios, recusou-se a responder a quaisquer perguntas por temor a receber a certidão de insano e necessitou de clorpromazina IM. Outros estudos quase-experimentais similares relataram uma gama de sintomas psicóticos com *cannabis* relacionada à dose³⁵⁻³⁷.

Além dos estudos com *cannabis*, houve alguns estudos com Δ^9 -THC e outros canabinoides. Melges, em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com dose alta ou baixa de Δ^9 -THC, relatou que os usuários de *cannabis* tinham tido sintomas nucleares de psicose, incluindo transtorno do pensamento e paranoia³⁸. Os autores descreveram especificamente as “dificuldades de rastreamento” que os sujeitos relataram, incluindo fuga de pensamentos, bloqueio de pensamentos e perda do fio do pensamento. Hollister e Gillespie demonstraram que o Δ^9 -THC não estava associado a efeitos psicotomiméticos tão proeminentes como o LSD³⁹. Reese Jones observou efeitos psicotomiméticos

não particularmente robustos em estudos de controles “normais” que receberam doses de 20mg de Δ^9 -THC via inalada ou 40mg via oral, mas notaram que “alguns” indivíduos vivenciaram ideias de referência ou delírios de que estavam utilizando testes secretos (não explicados) e dispositivos de gravação escondidos⁴⁰. Em doses maiores, efeitos psicotomiméticos começaram a emergir, incluindo delírios, enfraquecimento de associações e ilusões notáveis.

Poucos estudos controlados examinaram especificamente os efeitos psicotomiméticos de canabinoides utilizando medidas bem validadas. D'Souza et al. caracterizaram os efeitos comportamentais e cognitivos relacionados à dose de Δ^9 -THC intravenoso (0mg, 2,5mg e 5mg) em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com controles saudáveis (n = 22) que foram investigados quanto à presença de qualquer transtorno psiquiátrico significativo ou histórico familiar de transtornos do Eixo I^{41,42}. O espectro completo de sintomas associados à esquizofrenia – sintomas positivos, negativos e cognitivos — foram medidos utilizando medidas bem validadas. O Δ^9 -THC produziu sintomas positivos (Figura 1), alterações perceptuais, sintomas negativos, euforia, ansiedade e déficits na memória operacional, na lembrança verbal e na atenção, sem alterar a orientação geral.

3. Sintomas positivos

O Δ^9 -THC induziu um conjunto de sintomas positivos de

esquizofrenia, incluindo desconfiança, delírios paranoides e grandiosos, desorganização conceitual, pensamento fragmentado e alterações perceptuais. O Δ^9 -THC também produziu despersonalização, desrealização, percepções sensoriais distorcidas, percepção corporal alterada, sentimentos de irrealidade e extrema lentificação do tempo em indivíduos saudáveis. Esses efeitos, relatados por indivíduos saudáveis cuidadosamente selecionados, parecem ser notavelmente similares aos tipos de sintomas psicóticos relatados por pacientes com esquizofrenia. Mais recentemente, Morrison et al. demonstraram que o Δ^9 -THC (2,5mg i.v.) produziu efeitos similares em indivíduos saudáveis. Leweke et al. observaram que a nabilona, um análogo sintético do Δ^9 -THC, alterou a inversão de profundidade binocular, um marcador substituto potencial para psicose⁴³.

4. Sintomas negativos

D'Souza et al. também demonstraram que o Δ^9 -THC produziu efeitos similares aos sintomas negativos da esquizofrenia, incluindo afeto embotado, relação de comunicação (*rappor*t) reduzida e falta de espontaneidade, retardo psicomotor e retraimento emocional. Esses “sintomas negativos” podem sobrepor-se ou ser confundidos pelos conhecidos efeitos catalépticos e sedativos dos canabinoides e, além disso, estudos farmacológicos agudos podem estar limitados em sua capacidade de servir como modelo

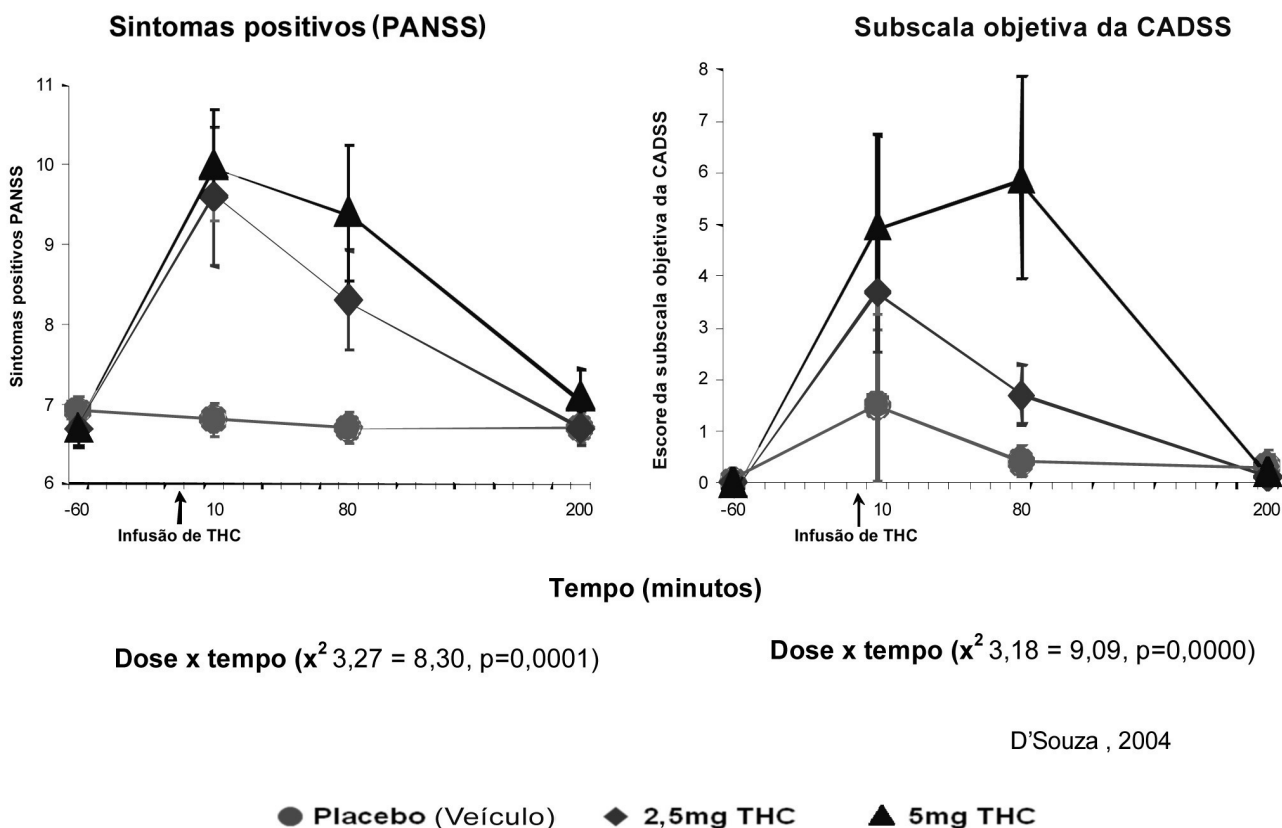


Figura 1 – O Δ^9 -THC induz efeitos psicotomiméticos transitórios em indivíduos saudáveis. Efeitos do Δ^9 -THC nos sete sintomas da subescala de sintomas positivos da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) (gráfico da esquerda) e a subescala de avaliação do clínico da Escala de Sintomas Dissociativos Administrável pelo Clínico (CADSS) (gráfico da direita). A PANSS é utilizada para medir os sintomas associados à esquizofrenia. Os escores de cada item variam entre 0 (ausente) a 7 (extremos). A variação de escores na subescala positiva da PANSS é de 0 a 49. A CADSS é utilizada para medir as alterações perceptuais. Os escores para cada item variam de 0 (ausente) a 4 (extremo). A variação dos escores na subescala de avaliação do clínico é de 0 a 32.

para os sintomas negativos. Como discutido adiante, a exposição crônica aos canabinoides tem sido vinculada a sintomas de tipo negativo persistentes.

5. Déficits cognitivos

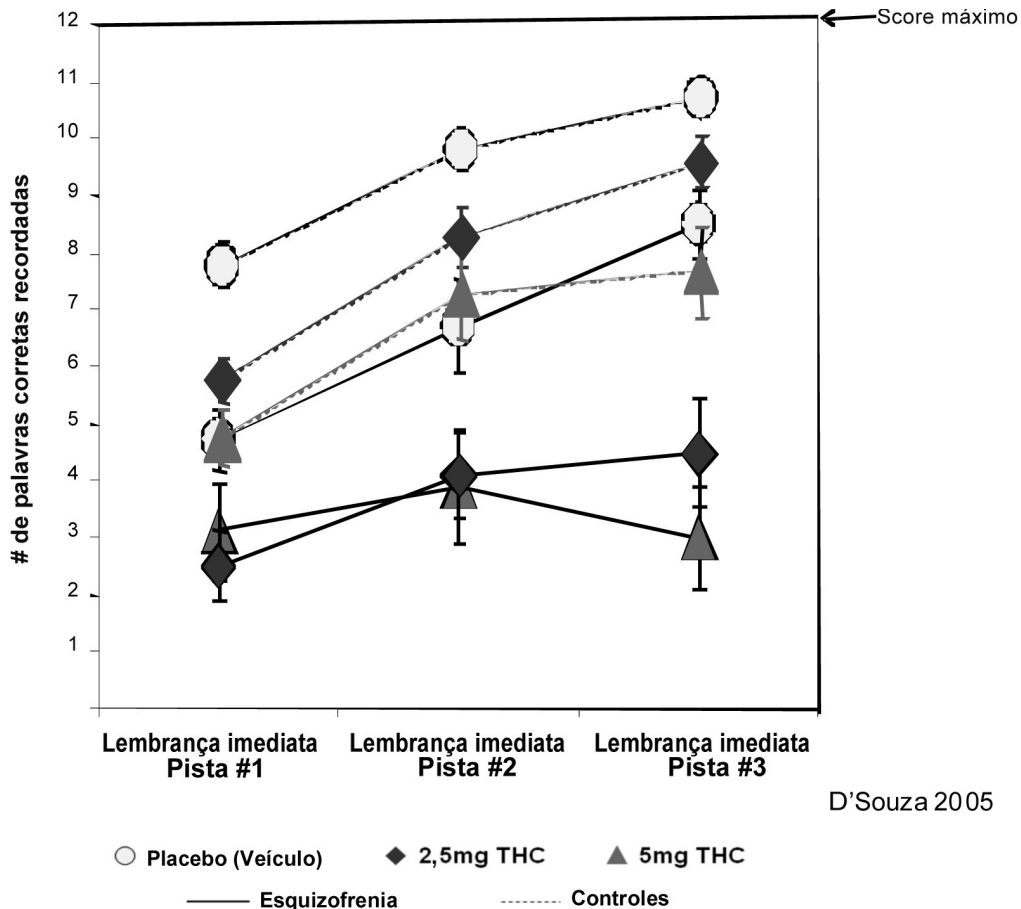
Tem sido relatado que os canabinoides produzem prejuízos cognitivos temporários relacionados à dose, incluindo déficits no aprendizado, na memória de curto prazo, na memória operacional, na função executiva, na capacidade de abstração, na tomada de decisões e na atenção⁴⁴⁻⁵⁰. Foram relatados efeitos similares em roedores e em primatas não-humanos revisados em^{51,52}. Não somente esse padrão de déficits cognitivos é observado na esquizofrenia⁵³; o déficit cognitivo mais robusto induzido pelo Δ^9 -THC - memória verbal⁴⁴ - é também o déficit cognitivo mais robusto observado na esquizofrenia⁵³. Como ilustrado na Figura 2, D'Souza et al. demonstraram que o Δ^9 -THC intravenoso produziu robustos prejuízos dependentes de dose na memória verbal imediata e tardia (30 minutos) em sujeitos saudáveis. O Δ^9 -THC também aumentou o número de falso-positivos durante a lembrança verbal. Recentemente, foram relatados achados similares por Henquet et al. e por Morrison et al.

6. Pacientes com esquizofrenia

Em geral, a exposição à *cannabis* está associada a um impacto negativo no curso e na expressão da esquizofrenia. O consumo

inalado de *cannabis* pode exacerbar os sintomas de esquizofrenia^{54,55}, e o uso contínuo prediz a presença de mais sintomas psicóticos⁵⁶ e piora o prognóstico de pessoas que já têm esquizofrenia⁵⁷⁻⁶⁰. Outros estudos sugerem que pacientes com esquizofrenia que usam *cannabis* têm escores menores em sintomas negativos⁶¹ e que os adolescentes com primeiro episódio de psicose possuem escores menores de sintomas negativos e um prognóstico melhor que aqueles que não utilizam *cannabis*⁶².

Houve muito poucos estudos experimentais sobre os efeitos de canabinoides em pacientes com esquizofrenia. Em 1934, Lindeman e Malamud ministraram doses de haxixe não avaliadas a um grupo de pacientes com esquizofrenia que, conseqüentemente, vivenciou uma exacerbação de seus sintomas⁶³. Quase um século depois, D'Souza caracterizou os efeitos do Δ^9 -THC em pacientes com esquizofrenia utilizando a mesma metodologia descrita antes em indivíduos saudáveis⁶⁴. Todos os pacientes estavam tomando doses estáveis de medicações antipsicóticas (antagonistas do receptor D2 de dopamina) e estavam clinicamente estáveis. O Δ^9 -THC exacerbou temporariamente um conjunto de sintomas positivos e negativos, alterações perceptuais, déficits cognitivos e efeitos colaterais de medicações associados à esquizofrenia, sem produzir nenhum efeito "benéfico" óbvio. Os pacientes com esquizofrenia foram mais sensíveis aos efeitos do Δ^9 -THC do que os controles (Figura 3). De forma similar, com relação aos controles, os pacientes com esquizofrenia eram mais vulneráveis aos



D'Souza 2005

Figura 2 – O Δ^9 -THC prejudica a memória verbal imediata (Hopkins Verbal Learning Test). Efeitos do Δ^9 -THC sobre o aprendizado e sobre a lembrança livre imediata medida por uma tarefa de aprendizado de 12 palavras (Hopkins Verbal Learning Test).

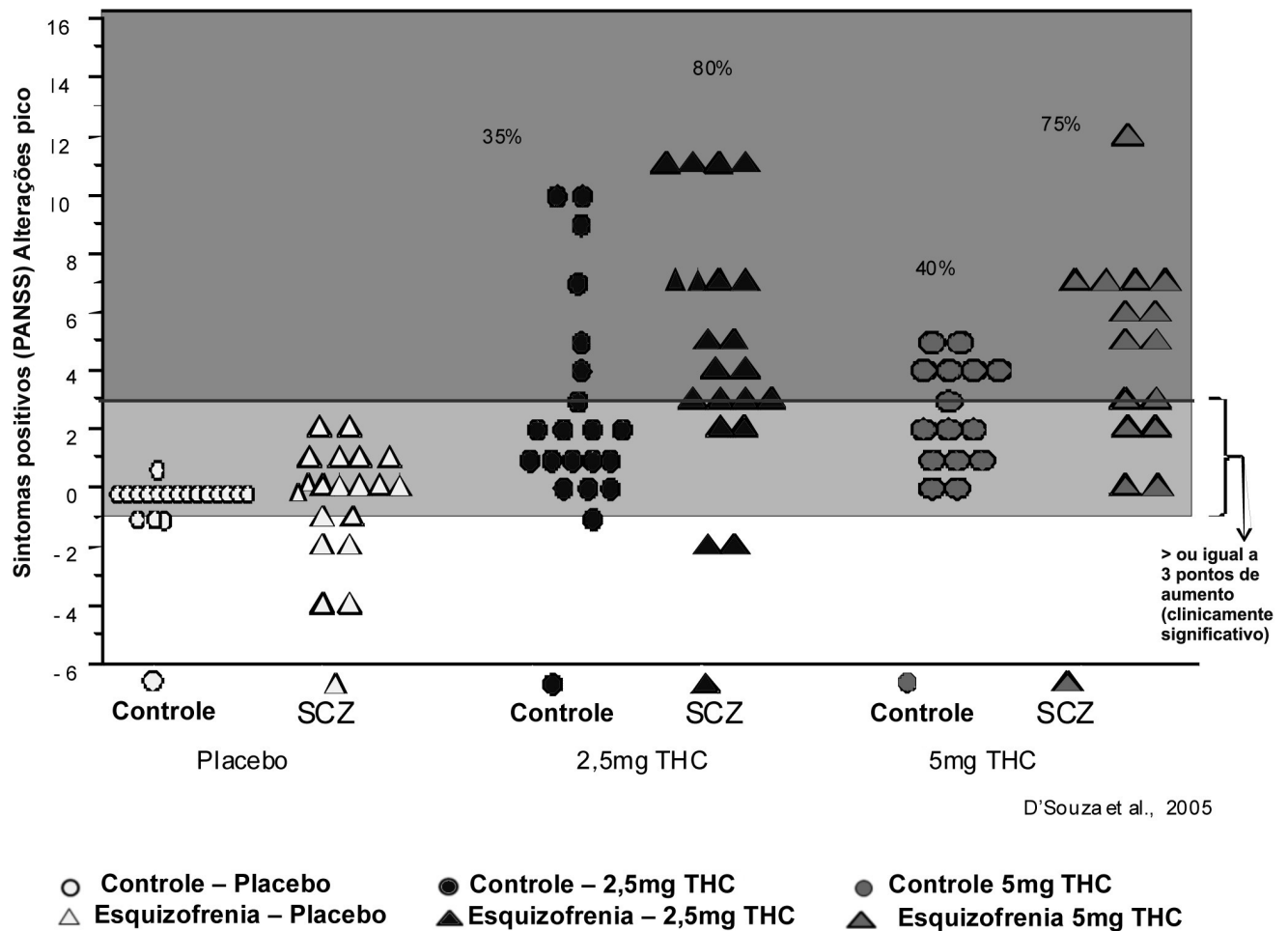


Figura 3 – Sensibilidade ampliada aos efeitos psicotomiméticos do Δ^9 -THC na esquizofrenia. O aumento nos sintomas positivos medido pela subescala de sintomas positivos da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS). Um grupo significa 1 DP. Um aumento clinicamente significativo = 3 pontos ou mais de aumento no escore da subescala de sintomas positivos da PANSS.

prejuízos de aprendizado relacionados ao Δ^9 -THC, demonstrando um aumento no número de intrusões e de falso-positivos gerados durante a rememoração; com 5mg, os pacientes com esquizofrenia (linhas sólidas) não foram capazes de aprender nada (Figura 3)⁶⁴. Os aumentos nos sintomas vivenciados foram breves, modestos, similares aos sintomas típicos dos pacientes, e ocorreram mesmo quando os indivíduos estavam clinicamente estáveis, responsivos à medicação e recebendo doses terapêuticas de antipsicóticos. É possível que efeitos do Δ^9 -THC de uma magnitude ainda maior e maiores diferenças entre os grupos com relação aos controles possam ter emergido em pacientes com esquizofrenia que não estavam tomando medicamentos antipsicóticos ou que não estavam clinicamente estáveis.

Henquet et al. também estudaram os efeitos do Δ^9 -THC inalado em pacientes com um transtorno psicótico, parentes de pacientes com um transtorno psicótico e controles saudáveis. Os pacientes foram mais sensíveis aos efeitos do Δ^9 -THC na flexibilidade na atenção e cognição, mas não aos seus efeitos prejudiciais na memória.

Em resumo, a *cannabis* e os canabinoides naturais e sintéticos ministrados por diferentes vias podem produzir um conjunto

de sintomas positivos, sintomas negativos e déficits cognitivos em indivíduos saudáveis que se assemelham aos sintomas da esquizofrenia. Esses efeitos são relacionados à dose, não perturbam a orientação, e duram de minutos a horas. Um pequeno número de indivíduos vulneráveis vivencia efeitos psicotomiméticos robustos, mas não está claro o que produz essa vulnerabilidade. Em pacientes com esquizofrenia, a exposição aos canabinoides exacerba temporariamente os sintomas. Finalmente, além de seus efeitos psicotomiméticos, os canabinoides produzem uma plethora de outros efeitos temporários agudos, incluindo euforia, relaxamento, aumento de apetite, ansíolise ou ansiedade e taquicardia^{39,65,66}.

Efeitos comportamentais e cognitivos persistentes dos canabinoides

1. Sintomas positivos

Embora pareça claro que os canabinoides produzam sintomas temporários similares aos da esquizofrenia em indivíduos saudáveis e exacerbem sintomas em pacientes com esquizofrenia, a questão sobre se a exposição aos canabinoides pode “causar” sintomas persistentes ou um transtorno psicótico tem sido tema de estudo intenso.

O interesse na associação entre *cannabis* e esquizofrenia foi disparado por um grande estudo de coorte longitudinal de todos os suecos convocados para o serviço militar entre 1969 e 1970, que incluiu 97% (50.053) de todos os homens com idades entre 18 e 20 anos, já que na Suécia o serviço militar é obrigatório⁵⁷. Foi observada uma relação dose-resposta quanto ao uso autorreferido de *cannabis* na conscrição (idade de 18 anos) e hospitalização psiquiátrica devido à esquizofrenia nos 15 anos subsequentes, sendo que os que relataram o uso de *cannabis* mais de 50 vezes foram três vezes mais propensos do que não-usuários a terem um diagnóstico de esquizofrenia 15 anos depois. O ajuste para outros fatores de risco relevantes reduziu, mas não eliminou, o risco mais alto (OR = 2,3) de esquizofrenia associada ao uso de *cannabis*. Uma reanálise e extensão da mesma coorte de conscritos suecos reconfirmou que os usuários pesados de *cannabis* ao redor da idade de 18 anos eram 6,7 vezes mais propensos do que não-usuários a serem hospitalizados por esquizofrenia nos 27 anos subsequentes⁶⁷. Esse estudo abordou os efeitos de confusão do uso concomitante de outras drogas de abuso, traços de personalidade pré-mórbidos e uso de *cannabis* como uma forma de automedicação da esquizofrenia. A razão de chances ajustada para uso de *cannabis* antes da esquizofrenia diminuiu, mas permaneceu significativa (1,2), apesar da correção para vários fatores de confusão que incluíam baixo QI, habitar na cidade, tabagismo, integração social pobre, função e uso de estimulantes. O risco aumentado de esquizofrenia conferido pelo uso de *cannabis* persistiu mesmo quando os indivíduos que desenvolveram esquizofrenia no prazo de cinco anos a partir da conscrição foram excluídos da análise, para controlar para a possibilidade de que o uso de *cannabis* tivesse sido somente uma manifestação dos pródromos da esquizofrenia. O estudo original foi criticado em vários pontos⁶⁸⁻⁷⁰: 1) o uso de outras drogas era mais comum no grupo de uso de *cannabis*, 2) algum outro fator pode ter predisposto os indivíduos tanto à esquizofrenia como ao uso de *cannabis* e 3) no estudo de acompanhamento um quarto de século mais tarde, os pesquisadores não fizeram nenhuma pergunta sobre o uso interveniente de outras drogas, muitas das quais são também conhecidas por precipitar psicose.

Vários trabalhos prospectivos foram realizados complementando os estudos retrospectivos⁷¹⁻⁷⁴. Moore et al. revisaram sistematicamente os estudos longitudinais sobre exposição à *cannabis* e um conjunto de desfechos de psicose subsequentes, incluindo transtornos (e.g., esquizofrenia, esquizofreniforme, esquizoafetivo) e sintomas (delírios, alucinações ou transtorno de pensamento). Encontraram um aumento de 40% no risco de desfecho psicótico em indivíduos que sempre tinham utilizado *cannabis* (OR ajustada para o conjunto = 1,41, IC 95% 1,20±1,65), um risco que aumentou dependendo da dose segundo a maior exposição à *cannabis* (OR = 2,09, 1,54±2,84)^{75,76}.

Metanálises sugerem que a *cannabis* poderia ser responsável por 8% a 14% dos casos de esquizofrenia^{75,77}, ainda que a quintuplicação dos índices de uso de *cannabis* nas últimas quatro décadas^{67,78} não tenha sido equiparada por um aumento comensurável, que foi

de 40% a 70% na prevalência de esquizofrenia. Apesar de alguns estudos sugerirem que os índices de esquizofrenia possam estar diminuindo⁷⁹, outros encontram um aumento^{76,80}.

2. Sintomas negativos

Uma “síndrome amotivacional” foi descrita em usuários crônicos, pesados de *cannabis*^{59,81-84}. A síndrome se assemelha aos sintomas negativos da esquizofrenia e se caracteriza pela apatia, amotivação, retraimento social, diminuição do campo de interesses, letargia, memória prejudicada, concentração prejudicada, distúrbio no julgamento e sucesso ocupacional prejudicado. No entanto, o uso de múltiplas drogas, a pobreza, o baixo status socioeconômico ou os transtornos psiquiátricos preexistentes confundem a interpretação desses estudos e outros pesquisadores argumentam que a síndrome não existe^{85,86}.

3. Déficits cognitivos

Apesar de ser claro que o uso de canabinoides pode causar prejuízos agudos e transitórios na memória, na atenção e na função executiva, a associação de canabinoides e déficits cognitivos persistentes não está clara, é mais controversa e difícil de estudar. Vários estudos sugerem que o uso pesado e crônico de *cannabis* pode levar a prejuízos na memória e disfunção na atenção⁸⁷⁻⁹². Solowij e Mitchie sugeriram que a disfunção cognitiva associada ao uso em longo prazo ou pesado de *cannabis* é similar aos endofenótipos cognitivos que foram propostos como marcadores de vulnerabilidade para esquizofrenia⁹³.

Em uma metanálise de 15 estudos, Gonzalez concluiu que uma maioria de estudos encontrou evidências de persistentes, embora sutis, déficits cognitivos associados ao uso não-agudo (remoto) de *cannabis*⁹⁴. Em uma revisão abrangente recente, Solowij e Battisti concluíram que o uso pesado crônico de *cannabis* está associado à função prejudicada da memória⁹¹, que persiste além do período de intoxicação aguda, e está relacionado à frequência, duração, dose e idade de início do uso de *cannabis*. Não foi determinado de forma conclusiva se os déficits cognitivos persistentes cessam completamente com o a abstinência prolongada. Pope et al. demonstraram uma ausência de déficits neuropsicológicos persistentes em usuários frequentes de longo prazo de *cannabis* após 28 dias de abstinência. Porém, outros estudos sugerem a recuperação completa após uma semana⁹⁵, 28 dias⁹⁶, ou três meses de abstinência⁹⁷, e alguns demonstram alguma recuperação somente após uma média de dois anos de abstinência^{59,98}. É importante notar que nenhum desses estudos foram desenhados para determinar se os prejuízos cognitivos precediam o uso de *cannabis*.

É interessante que uma revisão recente de 23 estudos sobre *cannabis*, esquizofrenia e cognição, por Loberg, encontrou que 14 estudos relataram melhor cognição nos grupos que utilizavam *cannabis*⁹⁹. Sua interpretação deste achado inesperado foi que a *cannabis* causa uma ruptura cognitiva temporária que possibilita o desenvolvimento de psicose, imitando a vulnerabilidade cognitiva típica vista na esquizofrenia; i.e., na presença da *cannabis*, é necessária uma menor anormalidade de neurodesenvolvimento (e, portanto, de déficits cognitivos) para o desenvolvimento de um transtorno psicótico.

Anormalidades cerebrais estruturais associadas aos canabinoides

Estudos animais sugerem que a exposição crônica aos canabinoides está associada à neurotoxicidade no hipocampo¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. Poucos trabalhos estudaram o impacto do uso da *cannabis* na função cerebral em humanos e apresentaram resultados mistos. Um estudo antigo e pequeno (n = 10), que utilizou pneumoencefalografia, relatou atrofia cerebral em usuários de *cannabis*¹⁰⁵. Mas estudos subsequentes que utilizaram tomografia computadorizada não conseguiram detectar quaisquer anormalidades estruturais¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Trabalhos recentes que utilizaram ressonância magnética por imagem (RMI) também relataram resultados mistos. Alguns estudos não encontram nenhuma alteração^{109,110}, ao passo que outros relataram alterações globais ou focais na densidade das substâncias cinzenta ou branca, tanto alterações globais¹¹¹ como em regiões focais, mais notavelmente nas áreas do hipocampo e do para-hipocampo^{112,113}. No estudo bem desenhado que levou em conta os fatores de confusão do abuso de várias drogas e os transtornos psiquiátricos concomitantes, Yucel et al. relataram que usuários pesados crônicos de *cannabis* apresentaram reduções nos volumes do hipocampo e da amígdala. Além disso, o volume do hipocampo esquerdo esteve inversamente associado a sintomas psicóticos positivos sublimiares. Um pequeno número de estudos investigou o efeito do uso de *cannabis* nas anormalidades cerebrais estruturais em pacientes com transtornos psicóticos (Tabela 1). Dois estudos não encontraram diferenças entre usuários e não-usuários de *cannabis*^{114,115}, dois encontraram que inaladores de *cannabis* tinham volumes menores nos córtices do cíngulo anterior e posterior^{116,117}, e um encontrou que os pacientes que utilizavam *cannabis* tinham maior densidade na substância cinzenta ventral do estriado¹¹⁸. O único estudo longitudinal encontrou que, mesmo que não existissem diferenças na linha de base, os indivíduos com esquizofrenia que usavam *cannabis* perderam maiores quantidades de substância cinzenta durante cinco anos, com o subsequente aumento dos ventrículos laterais e terceiro, do que tanto pacientes com esquizofrenia com uso de *cannabis* como controles saudáveis.

Finalmente, dois estudos com imagem de tensor de difusão (ITD) que examinaram a integridade da substância branca encontraram que uma idade mais precoce de início de uso de *cannabis* em pacientes com esquizofrenia estava associada a uma maior anisotropia, sugestiva de uma conectividade ampliada. A falta de achados consistentes nesses estudos pode ser devida às diferenças nas amostras dos indivíduos estudados, que variaram quanto ao uso de *cannabis* (histórico atual vs. durante a vida), uso de outras drogas (desde uso somente de *cannabis* até poliusuários de drogas) e histórico de tratamento.

Anormalidades psicofisiológicas associadas a canabinoides

Os efeitos da exposição aguda e crônica a canabinoides em certo número de biomarcadores psicofisiológicos de esquizofrenia também foram estudados. Apesar de que os primeiros estudos focaram na eletroencefalografia (EEG)¹²², trabalhos mais recentes focaram em potenciais relacionados a eventos (PREs). Estes últimos referem-se às respostas médias de EEG ligadas no tempo a estímulos ou eventos particulares e demonstraram ser biomarcadores particularmente robustos para esquizofrenia, tendo produzido tamanhos de efeito maiores em estudos de psicose.^{123,124}

1. Filtragem sensorial auditiva (P50)

Este componente de PRE pré-atencional de voltagem positiva e de latência média (~50ms) está relacionado à capacidade do sistema nervoso central de registrar estímulos salientes e pode ser provocado por estímulos auditivos individuais (e.g. cliques de ruídos brancos breves). Quando dois cliques iguais (S1 e S2) são separados por 500ms, a amplitude do P50 é menor para S2 do que para S1. Alterações na filtragem sensorial podem representar uma inabilidade para filtrar informações sensoriais redundantes e irrelevantes, resultando em uma sobrecarga perceptual que poderia teoricamente contribuir para os sintomas psicóticos positivos^{125,126}. Os déficits de supressão do P50 foram observados na esquizofrenia^{123,125,127-129} com tamanhos de efeito

Tabela 1 – Efeitos da *cannabis* na estrutura cerebral na esquizofrenia

Referência	Método	Participantes	Resultados
114	IRM	27 S+C, 20 S-CB (naïve)	Nenhuma diferença nos volumes cerebral total, SC, SB ou do núcleo caudado
116	IRM	20 S+C, 31 S-C, 56 CS	Volume da SC do cíngulo anterior: S+C < S-C, CS
118	IRM	12 S+MS; 5 S+C; 2 S+EtOH; 5 S+C+ EtOH; 11 S-C; 15 CS	Densidade da SC estriatal ventral: S+MS > S
119	IRM	19 S+C; 32 S-C; 51 CS	Em cinco anos: perda do volume da SC: S+C > S-C > CS; aumento do VL: S+C > S-C, CS; aumento do TV: S+C > S-C, CS
117	IRM	Primeiro episódio de psicose não tratado: 15 S+C; 24 S-C	Densidade da SC do cíngulo direito posterior: S+C < S-C
115	IRM	20 S+MS (primariamente C); 21 S-MS	Sem alterações no volume da amígdala, hipocampus, giro temporal superior e córtex do cíngulo.
120	ITD	24 S+C (início < 17 anos); 11 S-C	Anisotropia fracionada na SB frontal, fascículo uncinado e cápsula interna anterior: S+C > S-C
121	ITD	10 S+C (início < 15 anos); 8 S+C (≥ 17 anos); 8 S-C	Densidade na anisotropia fracionada no esplênio: S-C < S+C (<15 anos); densidade da SB no esplênio, lobo occipital direito e lobo temporal esquerdo: S-C < S+C (< 15 anos)

S+C = pacientes com doença psicótica e uso de *cannabis*; S-C = pacientes com doença psicótica sem uso de *cannabis*; SC = substância cinzenta; SB = substância branca; CS = controles saudáveis; MS = mau uso de substância (abuso ou dependência); EtOH = álcool; VL = ventrículo lateral; TV = terceiro ventrículo; ITD = imagem de tensor de difusão

robustos^{128,130,131}. Os déficits de supressão do P50 também foram observados em parentes não afetados clinicamente e em indivíduos com transtorno de personalidade esquizotípica^{130,132}.

A supressão de P50 é mediada pelo hipocampo, pela região temporoparietal e pelo córtex pré-frontal^{133,134}, todas áreas densas em receptores de canabinoides¹³⁵. Apesar de não haver trabalhos que tenham medido o efeito da administração aguda de canabinoide na filtragem sensorial em humanos, estudos pré-clínicos sugerem que os agonistas de canabinoide interrompem a filtragem sensorial em análogos animais do P50¹³⁶⁻¹³⁸. A exposição crônica à *cannabis* foi associada a rupturas na supressão de P50^{139,140} e esse efeito se correlaciona com a magnitude da exposição à *cannabis*¹⁴¹. Outro estudo realizado após 28 dias de abstinência demonstrou déficits na filtragem de P50 que estiveram relacionados aos anos de consumo de *cannabis*¹⁴².

2. P300

O P300 é um componente tardio positivo, pós-atencional de PRE, que se acredita estar relacionado à atenção direcionada, à atualização contextual da memória operacional e à atribuição de saliência aos estímulos desviantes ou novos¹⁴³. Reflete a atividade de uma rede distribuída que compreende o tálamo, o hipocampo, o lobo parietal inferior, o giro temporal superior e o córtex frontal¹⁴⁴. Os déficits do P300, particularmente na modalidade auditiva, são um dos biomarcadores mais consistentes de esquizofrenia^{93,123,131,145-150}. Reduções na amplitude e latências aumentadas de P300 foram observadas tanto em pacientes com esquizofrenia quanto em parentes não afetados^{131,145,146}, ainda que esses déficits tenham sido também relatados em várias outras condições^{125,151-154}.

Relatou-se que tanto o Δ^9 -THC oral quanto o inalado reduzem a amplitude do P300^{155,156}. É interessante que um polimorfismo no gene do receptor CB₁ foi associado à amplitude diminuída de P300¹⁵⁷, o que sugere que a função do receptor de CB₁ pode ter um papel na regulação da amplitude do P300.

Em contraste a isso, estudos que avaliaram o efeito do uso crônico de *cannabis* no P300 produziram resultados mistos. Solowij et al. relataram amplitudes diminuídas do P300 em uma amostra pequena de usuários de *cannabis* recentemente abstinentes¹⁵⁸. Porém, em um estudo maior subsequente, eles não conseguiram reproduzir os déficits na amplitude do P300, mas observaram menores latências do P300 e, além disso, os déficits de latência estiveram correlacionados com a frequência do uso de *cannabis*¹⁵⁹. Kempel et al. relataram amplitudes reduzidas do P300¹⁶⁰, Skosnik relatou amplitudes maiores do P300¹⁶¹, e Patrick et al. e de Sola et al. não conseguiram detectar diferenças de amplitude do P300 em usuários de *cannabis*^{162,163}. Mesmo que as razões para esses resultados discrepantes não estejam claras, elas podem estar relacionadas a diferenças nas amostras e na carga cognitiva da tarefa, de forma que o P300 está prejudicado em estudos que usam tarefas desafiadoras em termos cognitivos¹⁵⁸⁻¹⁶⁰, mas não está prejudicado em tarefas simples^{161,163}.

3. Mismatch Negativity (MMN)

O MMN é um componente automático, pré-atencional e de voltagem negativa do PRE que ocorre aproximadamente 100 e 200 milissegundos após um estímulo auditivo que se desvia em

frequência ou duração de uma sequência de estímulos auditivos padrão. Acredita-se que reflita o processamento auditivo básico e a memória sensorial e é gerado primariamente no córtex superior temporal e pré-frontal^{164,165}. Numerosos estudos demonstraram amplitudes anormais do MMN a estímulos desviantes tanto na duração ou na frequência em pacientes com esquizofrenia^{166,167}. Como o MMN não parece estar alterado em outros transtornos psiquiátricos, como a depressão unipolar e bipolar¹⁶⁸, pode ser um biomarcador particularmente específico e útil para distúrbios auditivos na esquizofrenia.

A administração aguda oral do Δ^9 -THC não alterou a amplitude do MMN em comparação ao placebo¹⁶⁹. No entanto, a combinação do Δ^9 -THC e do CBD de fato aumentou as amplitudes do MMN. Os autores propuseram que o MMN estava ampliado pelos possíveis efeitos antipsicóticos do CBD. É provável que a falta de um efeito do Δ^9 -THC possa estar relacionada à dose e à via de administração.

O mesmo grupo relatou que usuários crônicos de *cannabis* exibiram amplitudes diminuídas do MMN no eletrodo central na condição desviante de frequência¹⁷⁰. Mais notável foi o fato de que tanto usuários de *cannabis* de longo prazo como de uso pesado tinham amplitudes significativamente mais baixas do MMN em comparação a usuários de curto prazo ou uso leve, e de que a duração da exposição à *cannabis* estava negativamente correlacionada com amplitudes do MMN. Apesar de que esses dados sejam apenas preliminares, parece que o uso crônico e pesado de *cannabis* pode estar associado aos déficits no MMN do PRE em um padrão similar aos pacientes com esquizofrenia.

4. N100

Esse grande PRE exógeno é independente de exigência de tarefa, ainda que possa ser modulado pela atenção¹⁷¹. Acredita-se que esteja relacionado ao processamento perceptual básico e, no domínio auditivo, seja provavelmente gerado pelos córtices auditivo e frontal.¹⁷² Os pacientes com esquizofrenia e seus parentes não afetados exibem N100s anormais, que têm sido relatados tanto em pacientes com esquizofrenia como em seus parentes não afetados clinicamente^{173,174}.

Os efeitos agudos dos canabinoides no N100 do PRE ainda têm que ser examinados. Porém, usuários crônicos de *cannabis* recentemente abstinentes apresentam diferenças robustas na resposta visual N160, mas nenhuma diferença na latência aos estímulos fóticos repetitivos¹⁷⁵. Esse efeito foi novamente demonstrado na modalidade auditiva para tons individualizados de 1000Hz durante uma tarefa de aprendizado associativo¹⁷⁶. No entanto, um estudo subsequente não conseguiu reproduzir este achado¹⁷⁷.

Vulnerabilidade aos efeitos pró-psicóticos dos canabinoides

Ainda que milhões de pessoas utilizem *cannabis*, somente uma minoria vivencia sintomas psicóticos e ainda menos pessoas desenvolvem um transtorno psicótico. Fica claro que outros fatores precisam interagir com a exposição à *cannabis* para aumentar a probabilidade de um desfecho psicótico.

A propensão psicótica pode ser definida psicometricamente ou pela presença de algum outro risco óbvio, como histórico na família de psicose. Tem sido demonstrada a associação da

exposição à *cannabis* com altos índices de desfechos psicóticos em indivíduos com escores mais elevados nas medidas de propensão à psicose^{74,178-180}. Similarmente, indivíduos com alto risco de desenvolver psicose (seja devido ao histórico familiar ou aos sintomas prodrômicos) possuem índices mais altos de desfechos psicóticos associados ao uso de *cannabis*¹⁸¹⁻¹⁸⁵.

McGuire relatou que indivíduos que desenvolveram psicose aguda após a exposição à *cannabis* tinham uma probabilidade 10 vezes mais alta de terem um histórico familiar de esquizofrenia do que pacientes que tinham uma avaliação negativa quanto ao uso de *cannabis*¹⁸¹. Recentemente, Arendt demonstrou que os índices de predisposição a transtornos psiquiátricos dos parentes de primeiro grau de indivíduos tratados para psicose induzida por *cannabis* foram os mesmos que os de indivíduos tratados para esquizofrenia, o que sugere que a *cannabis* cause sintomas psicóticos especialmente naqueles predispostos à psicose¹⁸⁴.

Em um estudo prospectivo sobre uso de *cannabis* em pacientes com sintomas prodrômicos, Corcoran observou significativamente mais distúrbios perceptuais e funcionamento pior durante épocas de uso aumentado de *cannabis*¹⁸⁵ e concluiu que o uso de *cannabis* era um fator de risco para a exacerbação dos sintomas psicóticos sublimiares. Similarmente, Cadenhead et al. relataram que os indivíduos com alto risco de desenvolverem psicose que utilizaram *cannabis* tiveram probabilidade 10 vezes maior de evoluir para psicose do que os indivíduos que não usaram *cannabis*¹⁸³. Essa interação da propensão à psicose e a exposição à *cannabis* também foi observada com um enfoque experimental. Em um estudo laboratorial controlado, Henquet demonstrou que a propensão à psicose influenciou os efeitos do Δ^9 -THC na cognição e na psicose¹⁸⁶. Similarmente, Verdoux relatou que somente indivíduos propensos à psicose relataram alterações perceptuais notáveis e sentimentos aumentados de suspeita e hostilidade após o consumo de *cannabis*¹⁸⁰.

Vários modelos foram propostos para explicar a interação entre exposição à *cannabis* e propensão à psicose. Pode ser que indivíduos propensos à psicose sejam atraídos a usarem *cannabis* (um modelo de associação), que o uso de *cannabis* aumente a propensão à psicose (um modelo causal) ou que exista algum fator comum que cause tanto a propensão à psicose como o uso de *cannabis* (um modelo de variável indicadora)^{187,188}. Ainda que os usuários de *cannabis* tendam a exibir escores mais altos de propensividade à psicose em alguns¹⁸⁹⁻¹⁹¹, mas não em todos os estudos^{187,192}, os indivíduos propensos à psicose não têm maior probabilidade de usarem *cannabis*⁷⁴. Usuários de *cannabis*, como um grupo, tendem a exibir escores mais altos de esquizotipia^{187,190,191}. Recentemente, Veling et al. demonstraram que indivíduos com esquizofrenia tinham índices mais altos de uso de *cannabis* do que seus irmãos e controles, ao passo que seus irmãos tinham índices similares de uso de *cannabis* do que controles, o que sugere que 1) o uso de *cannabis* prediz a esquizofrenia e 2) que o risco de desenvolver esquizofrenia não propicia maior risco de uso de *cannabis*¹⁹³.

A propensão à psicose pode ter em parte uma base genética. Vários estudos recentes ilustram como fatores genéticos específicos moderam o efeito da exposição à *cannabis* no risco de psicose¹⁸⁸. A catecol-O-metiltransferase (COMT) é crítica na decomposição da dopamina no córtex pré-frontal. Em um estudo de coorte de nascimento longitudinal (n > 1000), adolescentes homocigóticos para o alelo Val108Met da COMT tiveram maior probabilidade

do que aqueles que não tinham o alelo de exibirem sintomas psicóticos ou de desenvolverem esquizofrenia se utilizassem *cannabis*¹⁹⁴. Similarmente, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, os transportadores do alelo Val foram mais sensíveis aos efeitos psicotomiméticos e amnésicos induzidos pelo Δ^9 -THC do que os transportadores de Met, mas isso estava condicionado pela evidência psicométrica de propensão à psicose¹⁸⁶. Ao contrário de Caspi et al., Zammit não encontrou evidências que dessem suporte a efeitos diferenciais do uso de *cannabis* no risco de psicose de acordo com a variação do gene da COMT¹⁹⁵.

A Neuregulina 1 (*NRG1*), um gene candidato para a esquizofrenia, é relevante para vários processos de neurodesenvolvimento relacionados à esquizofrenia revisados em¹⁹⁶. A deleção heterozigótica da *NRG1* resulta em uma sensibilidade maior de ratos aos efeitos neurocomportamentais do Δ^9 -THC em um conjunto de diferentes comportamentos que incluem aqueles que são modelos para sintomas de esquizofrenia, especialmente sob condições estressantes¹⁹⁷. Esses ratos também demonstraram maiores aumentos na inibição por pré-pulso (IPP), um marcador para a filtragem sensorimotora que se sabe estar prejudicada na esquizofrenia, subsequente à administração de Δ^9 -THC¹⁹⁷.

Considera-se que o gene do receptor de canabinoide (CNR1) module a resposta estriatal aos estímulos de recompensa¹⁹⁸ e que os polimorfismos desse gene estejam associados ao alcoolismo e ao uso de drogas intravenosas em humanos¹⁹⁹⁻²⁰². Vários polimorfismos do CNR1 foram estudados quanto a sua associação com esquizofrenia, com resultados mistos^{196,203-208}. O microsatélite (AAT)n está associado ao uso de drogas¹⁹⁹, à diminuição do P300 frontal¹⁵⁷ e ao transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA) na infância em alcoólatras²⁰². Foram encontradas associações entre o microsatélite (AAT)n e esquizofrenia em populações japonesa²⁰³, espanhola²⁰⁴ e da Costa Rica²⁰⁵, mas não em uma população chinesa²⁰⁶. Estudos de associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dentro do gene CNR1 também tiveram resultados mistos, positivos²⁰⁷ e negativos^{196,208}. Um polimorfismo 1359G/A do gene CNR1 (também conhecido como “alelo G”) foi associado a melhor resposta a antipsicóticos em uma população de pacientes com esquizofrenia na França²⁰⁹. É possível que as variantes genéticas do gene CNR1 possam ser subjacentes à vulnerabilidade individual à esquizofrenia e expliquem a alta comorbidade entre esquizofrenia e abuso de substâncias.

Canabinoides, psicose e causalidade

A exposição aos canabinoides “causa” a psicose em casos nos quais de outra forma ela não teria existido? Os critérios geralmente aplicados para estabelecer a causalidade da doença incluem temporalidade, força e direção da associação, gradiente biológico (dose), consistência e especificidade, coerência, evidências experimentais e plausibilidade biológica revisadas em⁵.

Temporalidade: Evidências experimentais de estudos em laboratório demonstram claramente uma relação temporal robusta entre a exposição a canabinoides e sintomas psicóticos. O início do uso de *cannabis* pode preceder, suceder ou ser contemporâneo ao início da esquizofrenia. Allebeck et al. relataram que em 69% de uma amostra de pacientes com esquizofrenia de um registro de casos sueco (n = 112), o abuso de *cannabis* precedeu o início dos

sintomas psicóticos em pelo menos um ano²¹⁰. Além disso, em somente 11% o início dos sintomas psicóticos precedeu o início do uso de *cannabis*. Similarmente, Linszen et al. encontraram que o abuso de *cannabis* precedeu o início dos sintomas psicóticos em pelo menos um ano em 23 dos 24 pacientes com início recente de esquizofrenia que abusavam de *cannabis*²¹¹. Hambrecht e Hafner, em seu estudo sobre pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia, encontraram que 14,2% da amostra tinham um histórico na vida de abuso de drogas, sendo *cannabis* a droga mais frequentemente abusada (88%)^{212,213}. Além disso, o abuso da droga precedeu o primeiro sinal de esquizofrenia em mais de um ano, mas tipicamente em mais de cinco anos em 27,5% dos pacientes. Em 37,9% dos indivíduos, o abuso de drogas foi subsequente ao primeiro sinal de esquizofrenia, e em 34,6% dos indivíduos o primeiro sinal de esquizofrenia e de abuso de drogas começou no mesmo mês. Relacionado ao anterior, alguns estudos sugerem que o uso de *cannabis* e de outra substância está associado a uma idade menor e a um início mais abrupto dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia^{57,211,212,214-221}.

Porém, a esquizofrenia começa de forma insidiosa e evolui por meio de vários estágios identificáveis, sendo a emergência dos sintomas psicóticos o estágio final na evolução do transtorno. Como resultado disso, apesar de que possa ser fácil detectar a emergência dos sintomas psicóticos positivos em estudos retrospectivos, detectar o início dos sintomas prodrômicos menos óbvios é extremamente desafiador. Também, se, como postula a hipótese do neurodesenvolvimento, os processos fisiopatológicos subjacentes à enfermidade precedem as manifestações clínicas em anos ou até em décadas e que esses processos podem inclusive começar até no útero, então o argumento sobre a relação temporal não mais é relevante.

Portanto, mesmo que haja evidências que sugiram uma associação temporal entre o uso de *cannabis* e o início dos sintomas psicóticos, a relação temporal entre o uso de *cannabis* e os sintomas menos óbvios não foi estudada.

Dose: Vários estudos revisados aqui fornecem evidências sobre uma relação dose-resposta da exposição a canabinoides e o risco tanto de sintomas como de transtornos psicóticos.

Direção: Foi proposta uma causalidade reversa, na qual o risco de esquizofrenia predispõe ao uso de *cannabis*, tornando a associação entre *cannabis* e doença psicótica meramente um epifenômeno de uma vulnerabilidade compartilhada para psicose e *cannabis*^{222,223}. Já que vários estudos longitudinais excluíram pessoas com psicose na linha de base ou fizeram o ajuste para os sintomas psicóticos na análise, não é provável que a associação observada entre *cannabis* e psicose reflita uma causalidade reversa⁷⁵.

Força: A exposição à *cannabis* aumenta modestamente a chance de se desenvolver esquizofrenia (em 40%), mesmo após controlar as análises para muitas variáveis de confusão potenciais⁷⁵.

Especificidade: Apesar de existir uma forte associação entre inalar *cannabis* e esquizofrenia, há poucas evidências que dão

suporte à noção de que isso “cause” esquizofrenia. Mais do que isso, a associação com o uso de *cannabis* é mais fraca para transtornos de ansiedade ou afetivos⁷⁵.

Plausibilidade biológica: Os efeitos dos canabinoides em neurotransmissores-chave conhecidos por estarem implicados na psicose, e também os processos de neurodesenvolvimento, fornecem plausibilidade biológica para a associação^{5,224,225}.

Conclusão

Os canabinoides podem induzir sintomas temporários positivos, negativos e cognitivos similares aos da esquizofrenia e exacerbar os sintomas em pacientes com esquizofrenia. Pacientes com esquizofrenia e outros que estão propensos à psicose podem ter mais probabilidade de vivenciar sintomas positivos, negativos e cognitivos temporários subsequentes à exposição a canabinoides, e esses efeitos podem ser maiores em magnitude e duração com relação a indivíduos saudáveis. Os canabinoides podem também induzir um conjunto de anormalidades fisiopsicológicas que se sabe estarem igualmente presentes na esquizofrenia.

Crescentes evidências sugerem que exposição precoce e pesada à *cannabis* pode aumentar o risco de se desenvolver um transtorno psicótico como a esquizofrenia. A relação entre a exposição à *cannabis* e esquizofrenia preenche alguns, mas não todos, os critérios usuais de causalidade. No entanto, a maior parte das pessoas que usam *cannabis* não desenvolvem esquizofrenia e muitas pessoas diagnosticadas com esquizofrenia nunca utilizaram *cannabis*. Além disso, o aumento no uso de *cannabis*, o uso de formas mais potentes de *cannabis* e a idade mais precoce do primeiro uso deveriam ser acompanhados ou seguidos por um aumento correspondente nos índices de esquizofrenia, ou por uma idade mais precoce de início da doença. Porém, os dados sobre os índices de esquizofrenia têm sido mistos, tendo alguns estudos sugerido uma diminuição, outros sugerido um aumento, e outros, nenhuma alteração. Portanto, a exposição à *cannabis* não é causa nem necessária nem suficiente de esquizofrenia – de forma similar a que fumar cigarros não é causa necessária nem suficiente para causar câncer de pulmão ou ao papel do sódio na dieta e a hipertensão. Mais provavelmente, a exposição à *cannabis* é um componente ou uma causa contribuinte que interage com outros fatores conhecidos (genéticos, ambientais) e desconhecidos, culminando na esquizofrenia. Na ausência de causas conhecidas de esquizofrenia, porém, e as implicações para a saúde pública se esta ligação for estabelecida²²⁶, o papel das causas componentes como a exposição a canabinoide deve permanecer como um foco de futuras pesquisas.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao apoio do Department of Veterans Affairs (RAS, IGS, MR, DCD), do National Institute of Mental Health (DCD), do National Institute of Drug Abuse (PDS, DCD), do Stanley Medical Research Institute (MR) e do NARSAD (MR, PDS).

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
R. Andrew Sewell	VA Connecticut Healthcare System Abraham Ribicoff Research Facilities Yale University	Department of Veterans Affairs	-	-	-	-	-
Patrick D. Skosnik	VA Connecticut Healthcare System Abraham Ribicoff Research Facilities Yale University	National Institute of Drug Abuse	-	-	-	-	-
Icelini Garcia-Sosa	VA Connecticut Healthcare System Abraham Ribicoff Research Facilities Yale University	Department of Veterans Affairs	-	-	-	-	-
Mohini Ranganathan	VA Connecticut Healthcare System Abraham Ribicoff Research Facilities Yale University	Department of Veterans Affairs Stanley Medical Research Institute NARSAD	-	-	-	-	-
Deepak Cyril D'Souza	VA Connecticut Healthcare System Abraham Ribicoff Research Facilities Yale University	Department of Veterans Affairs NIMH National Institute of Drug Abuse NARSAD	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

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

Nota: NIMH = National Institute of Mental Health; NARSAD = National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression.

Mais informações consultar as instruções aos autores

Referências

- Warnock J. Insanity from hasheesh. *J Mental Science*. 1903;49:96-110.
- Moreau J. *Hashish and Mental Illness*. New York: Raven; 1973.
- Elsobhy MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005;78(5):539-48.
- Marshall C. The active principle of Indian hemp; a preliminary communication. *Lancet*. 1897;1:235-8.
- D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:289-326.
- Chopra GS, Smith JW. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;30(1):24-7.
- Smith DE. Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 1968;2:37-47.
- Spencer DJ. Cannabis-induced psychosis. *Int J Addict*. 1971;6(2):323-6.
- Grossman W. Adverse reactions associated with Cannabis products in India. *Ann Intern Med*. 1969;70(3):529-33.
- Talbot JA, Teague JW. Marijuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *JAMA*. 1969;210(2):299-302.
- Thacore VR. Bhang psychosis. *Br J Psychiatry*. 1973;123(573):225-9.
- Keeler MH, Moore E. Paranoid reactions while using marijuana. *Dis Nerv System*. 1974;35(11):535-6.
- Brook M. Psychosis after cannabis abuse. *BMJ*. 1984;288:1381.
- Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*. 2003;22(4):453-60.
- Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction*. 1998;93(6):837-46.
- Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Krasnow SH, Fossieck BE Jr, Harwood S, Franklin R, Cohen MH. Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(1):109-12.
- Cronin CM, Sallan SE, Gelber R, Lucas VS, Laszlo J. Antiemetic effect of intramuscular levonantradol in patients receiving anticancer chemotherapy. *Journal of clinical pharmacology*. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):43S-50S.
- Diasio RB, Ettinger DS, Satterwhite BE. Oral levonantradol in the treatment of chemotherapy-induced emesis: preliminary observations. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):81S-5S.
- Heim ME, Queisser W, Altenburg HP. Randomized crossover study of the antiemetic activity of levonantradol and metoclopramide in cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984;13(2):123-5.
- Heim ME, Romer W, Queisser W. Clinical experience with levonantradol hydrochloride in the prevention of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):86S-9S.
- Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):320S-6S.
- Kenny JB, Wilkinson PM. Levonantradol effectiveness in cancer patients resistant to conventional anti-emetics. *Clin Oncology*. 1982;8(4):335-9.
- Laszlo J, Lucas VS Jr, Hanson DC, Cronin CM, Sallan SE. Levonantradol for chemotherapy-induced emesis: phase I-II oral administration. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):51S-6S.

24. Sheidler VR, Ettinger DS, Diasio RB, Enterline JP, Brown MD. Double-blind multiple-dose crossover study of the antiemetic effect of intramuscular levonantradol compared to prochlorperazine. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(4):155-9.
25. Stuart-Harris RC, Mooney CA, Smith IE. Levonantradol: a synthetic cannabinoid in the treatment of severe chemotherapy-induced nausea and vomiting resistant to conventional anti-emetic therapy. *Clin Oncology*. 1983;9(2):143-6.
26. Roxane US. *Marinol product monograph*. Montvale, NJ: Medical Economics Company;1998.
27. Volkow N, Fowler J, Wolf A, Gillespi H. *Metabolic studies of drugs of abuse*. Bethesda, MD: National Institute of Drug Abuse; 1991. Report No.:105.
28. Leweke FM, Schneider U, Thies M, Munte TF, Emrich HM. Effects of synthetic delta9-tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(3):230-5.
29. Wesnes K, Annas P, Edgar C, Deeprose C, Karlsten R, Philipp A, Kalliomäki J, Segerdahl M. Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. In press 2009.
30. Stambaugh JE Jr, McAdams J, Vreeland F. Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy and toxicity of intramuscular levonantradol in cancer subjects with chemotherapy-induced emesis. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(11-12):480-5.
31. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431-43.
32. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):16-21.
33. Mayor's Committee on Marijuana. *The LaGuardia Committee Report: The Marihuana Problem in the City of New York*. New York: The New York Academy of Medicine; 1944.
34. Ames F. A clinical and metabolic study of acute intoxication with Cannabis sativa and its role in the model psychoses. *J Mental Science*. 1958;104(437):972-99.
35. Isbell H, Gorodetsky CW, Jasinski D, Claussen U, von Spulak F, Korte F. Effects of (-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol in man. *Psychopharmacologia*. 1967;11(2):184-8.
36. Isbell H, Jasinski DR. A comparison of LSD-25 with (-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (THC) and attempted cross tolerance between LSD and THC. *Psychopharmacologia*. 1969;14(2):115-23.
37. Renault PF, Schuster CR, Freedman DX, Sikic B, de Mello DN. Repeat administration of marihuana smoke to humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;31(1):95-102.
38. Melges FT, Tinklenberg JR, Hollister LE, Gillespie HK. Marihuana and temporal disintegration. *Science*. 1970;168(935):1118-20.
39. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev*. 1986;38(1):1-20.
40. Jones RT, Stone GC. Psychological studies of marijuana and alcohol in man. *Psychopharmacologia*. 1970;18(1):108-17.
41. 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.
42. Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 2009;39(10):1607-16.
43. Leweke FM, Schneider U, Radwan M, Schmidt E, Emrich HM. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in Man. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(1):175-81.
44. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):425-44.
45. Miller LL, McFarland D, Cornett TL, Brightwell D. Marijuana and memory impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977;7(2):99-103.
46. Marks DF, MacAvoy MG. Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99(3):397-401.
47. Leweke M, Kampmann C, Radwan M, Dietrich DE, Johannes S, Emrich HM, Munte TF. The effects of tetrahydrocannabinol on the recognition of emotionally charged words: an analysis using event-related brain potentials. *Neuropsychobiology*. 1998;37(2):104-11.
48. Hooker WD, Jones RT. Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(1):20-4.
49. Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):757-65.
50. Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;37(3):561-5.
51. Lichtman AH, Varvel SA, Martin BR. Endocannabinoids in cognition and dependence. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66(2-3):269-85.
52. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*. 2002;296(5568):678-82.
53. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
54. Turner WM, Tsuang MT. Impact of substance abuse on the course and outcome of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(1):87-95.
55. Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med*. 1986;16(3):515-20.
56. Linszen D, van Amelsvoort T. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):116-20.
57. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2(8574):1483-6.
58. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry*. 1990;157:25-33.
59. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352(9140):1611-6.
60. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Dependence*. 2003;71(1):37-48.
61. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scand*. 1992;85(2):127-30.
62. Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Payá B, Soutullo C, de la Serna E, Arango C. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res*. 2009;113(2-3):129-37.
63. Lindemann E, Malamud W. Experimental analysis of the psychopathological effects of intoxicating drug. *Am J Psychiatry*. 1934;90:853-81.
64. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):594-608.
65. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996;91(11):1585-614.
66. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1252-70.
67. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(7374):1199.
68. Johnson BA, Smith BL, Taylor P. Cannabis and schizophrenia. *Lancet*. 1988;1(8585):592-3.
69. Johnson BA. Psychopharmacological effects of cannabis. *Br J Hospital Med*. 1990;43(2):114-6, 118-20, 122.
70. Negrete JC. Cannabis and schizophrenia. *Br J Addiction*. 1989;84(4):349-51.
71. 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(7374):1212-3.
72. Weiser M, Knobler HY, Noy S, Kaplan Z. Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2002;114(8):949-55.
73. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):319-27.
74. 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(7481):11.
75. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319-28.
 76. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*. 2007;102(4):597-606.
 77. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):608-12.
 78. Aust R, Sharp C, Goulden C. *Prevalence of drug use: key findings from the 2001/2002 British Crime Survey, findings 182*. London: Home Office Research, Development and Statistics Directorate; 2002.
 79. Der G, Gupta S, Murray RM. Is schizophrenia disappearing? *Lancet*. 1990;335(8688):513-6.
 80. Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rossler W. Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophr Res*. 2007;95(1-3):9-18.
 81. Millman RB, Sbriglio R. Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users. *Psychiatr Clin North Am*. 1986;9(3):533-45.
 82. Halikas J, Weller R, Morse C. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J Psychoactive Drugs*. 1982;14(1-2):59-70.
 83. Kolansky H, Moore WT. Effects of marijuana on adolescents and young adults. *J Psychiatr Nurs Mental Health Serv*. 1971;9(6):9-16.
 84. Tennant FS Jr, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(1):133-6.
 85. Hollister LE. Cannabis-1988. *Acta Psychiatrica Scand*. 1988;345:108-18.
 86. Rubin V, Comitas L. *Ganja in Jamaica: a medical anthropological study of chronic Marijuana use*. The Hague: Mouton Publishers; 1975.
 87. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909-15.
 88. Pope HG Jr, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 1995;38(1):25-34.
 89. Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275(7):521-7.
 90. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):319-30.
 91. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(1):81-98.
 92. Bolla KI, Brown K, Eldredh D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337-43.
 93. Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(1):30-52.
 94. Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):48S-57S.
 95. Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):358-68.
 96. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909-15.
 97. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana-a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27(2):231-9.
 98. Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci*. 1995;56(23-24):2119-26.
 99. Loberg EM, Hugdahl K. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:53.
 100. Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*. 1998;18(14):5322-32.
 101. Landfield PW, Cadwallader LB, Vinsant S. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res*. 1988;443(1-2):47-62.
 102. Landfield PW. Delta-9-tetrahydrocannabinol-dependent alterations in brain structure. *NIDA Res Monogr*. 1987;78:143-57.
 103. Lawston J, Borella A, Robinson JK, Whitaker-Azmitia PM. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res*. 2000;877(2):407-10.
 104. Scallet AC. Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(3):671-6.
 105. Campbell AM, Thomson JL, Evans M, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet*. 1972;1(7743):202-3.
 106. Co BT, Goodwin DW, Gado M, Mikhael M, Hill SY. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA*. 1977;237(12):1229-30.
 107. Hannerz J, Hindmarsh T. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Ann Neurol*. 1983;13(2):207-10.
 108. Kuehnle J, Mendelson JH, Davis KR, New PF. Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA*. 1977;237(12):1231-2.
 109. Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope HG Jr, Yurgelun-Todd DA. Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict*. 2005;14(1):64-72.
 110. Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*. 2000;11(3):491-6.
 111. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*. 2000;19(1):1-22.
 112. Matochik JA, Eldredh DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77(1):23-30.
 113. Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Ziona M, Nagel BJ, Tapert SF. Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(1):141-52.
 114. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Caspers E, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS. Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):305-7.
 115. Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P. Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(1):28-36.
 116. Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, Lencz T, Ashtari M, Kane JM, Malhotra AK, Gunduz-Bruce H, Napolitano B, Bilder RM. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007;190:230-6.
 117. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia--a region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):1-6.
 118. Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Levesque J, Karama S, Beaugregard M, Rompré PP, Stip E. Increased striatal gray matter densities in patients with schizophrenia and substance use disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2007;154(3):275-9.
 119. Rais M, Cahn W, van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):490-6.
 120. Peters BD, de Haan L, Vlioger EJ, Majoie CB, den Heeten GJ, Linszen DH. Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(2):75-88.
 121. Dekker N, Schmitz N, Peters BD, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;181(1):51-6.
 122. Struve FA, Straumanis JJ. Electroencephalographic and evoked-potential methods in human Marijuana research: Historical review and future-trends. *Drug Develop Res*. 1990;20(3):369-88.
 123. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*. 2007;33(1):69-94.
 124. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(4):379-94.
 125. Thaker GK. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr Bull*. 2008;34(4):760-73.
 126. Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res*. 1999;88(2):119-30.
 127. Braff DL, Light GA. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(1):75-85.

128. Patterson JV, Hetrick WP, Boutros NN, Jin Y, Sandman C, Stern H, Potkin S, Bunney WE Jr. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res.* 2008;158(2):226-47.
129. Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):692-700.
130. de Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res.* 2007;97(1-3):137-51.
131. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;70(2-3):315-29.
132. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):55-9.
133. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, Elger CE. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry.* 2003;53(6):511-9.
134. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res.* 1992;587(1):130-6.
135. Eggan SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex.* 2007;17(1):175-91.
136. Zachariou M, Dissanayake DW, Coombes S, Owen MR, Mason R. Sensory gating and its modulation by cannabinoids: electrophysiological, computational and mathematical analysis. *Cogn Neurodyn.* 2008;2(2):159-70.
137. Dissanayake DW, Zachariou M, Marsden CA, Mason R. Auditory gating in rat hippocampus and medial prefrontal cortex: effect of the cannabinoid agonist WIN55,212-2. *Neuropharmacology.* 2008;55(8):1397-404.
138. Hajos M, Hoffmann WE, Kocsis B. Activation of cannabinoid-1 receptors disrupts sensory gating and neuronal oscillation: relevance to schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;63(11):1075-83.
139. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1999;45(10):1307-12.
140. Patrick G, Struve FA. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clin Electroencephalogr.* 2000;31(2):88-93.
141. Edwards CR, Skosnik PD, Steinmetz AB, O'Donnell BF, Hetrick WP. Sensory gating impairments in heavy cannabis users are associated with altered neural oscillations. *Behav Neurosci.* 2009;123(4):894-904.
142. Rentzsch J, Penzhorn A, Kernbichler K, Plockl D, Gomez-Carrillo de Castro A, Gallinat J, Jockers-Scherübl MC. Differential impact of heavy cannabis use on sensory gating in schizophrenic patients and otherwise healthy controls. *Exp Neurol.* 2007;205(1):241-9.
143. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol.* 2006;60(2):172-85.
144. Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology.* 2001;38(1):133-42.
145. Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology.* 2003;40(5):684-701.
146. Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, Sham PC, Frangou S, Murray RM. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage.* 2005;27(4):960-8.
147. Roth WT, Cannon EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;27(4):466-71.
148. Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry.* 1998;43(2):84-96.
149. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):233-59.
150. Duncan CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):199-203.
151. Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res.* 2005;2(5):515-25.
152. O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2004;53(1):45-55.
153. Polich J, Pollock VE, Bloom FE. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull.* 1994;115(1):55-73.
154. Singh SM, Basu D. The P300 event-related potential and its possible role as an endophenotype for studying substance use disorders: a review. *Addict Biol.* 2009;14(3):298-309.
155. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol.* 2005;16(5-6):487-96.
156. Roser P, Juckel G, Rentzsch J, Nadulski T, Gallinat J, Stadelmann AM. Effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(8):569-77.
157. Johnson JP, Muhleman D, MacMurray J, Gade R, Verde R, Ask M, Kelley J, Comings DE. Association between the cannabinoid receptor gene (CNR1) and the P300 event-related potential. *Mol Psychiatry.* 1997;2(2):169-71.
158. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(3):683-8.
159. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry.* 1995;37(10):731-9.
160. Kempel P, Lampe K, Parnefjord R, Hennig J, Kunert HJ. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology.* 2003;48(2):95-101.
161. Skosnik PD, Park S, Dobbs L, Gardner WL. Affect processing and positive syndrome schizotypy in cannabis users. *Psychiatry Res.* 2008;157(1-3):279-82.
162. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Nixon F, Fitz-Gerald MJ, Manno JE, Soucair M. Auditory and visual P300 event related potentials are not altered in medically and psychiatrically normal chronic marijuana users. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2135-40.
163. de Sola S, Tarancon T, Pena-Casanova J, Espadaler JM, Langohr K, Poudevida S, Farré M, Verdejo-García A, de la Torre R. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;200(3):425-37.
164. Naatanen R, Alho K. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr.* 1995;7(4):315-20.
165. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Naatanen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage.* 2000;12(1):14-9.
166. Naatanen R, Kahkonen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(1):125-35.
167. Umbricht D, Krles S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;76(1):1-23.
168. Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grubel C, Huber T, Stassen H. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 2003;53(12):1120-31.
169. Juckel G, Roser P, Nadulski T, Stadelmann AM, Gallinat J. Acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory evoked mismatch negativity. *Schizophr Res.* 2007;97(1-3):109-17.
170. Roser P, Della B, Norra C, Uhl I, Brune M, Juckel G. Auditory mismatch negativity deficits in long-term heavy cannabis users. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* In press 2010.
171. Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science.* 1973;182(108):177-80.
172. Naatanen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology.* 1987;24(4):375-425.
173. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia—a critical review. *Psychiatry Res.* 2008;161(3):259-74.
174. Turetsky BI, Greenwood TA, Olincy A, Radant AD, Braff DL, Cadenhead KS, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Calkins ME. Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biol Psychiatry.* 2008;64(12):1051-9.

175. Skosnik PD, Krishnan GP, Vohs JL, O'Donnell BF. The effect of cannabis use and gender on the visual steady state evoked potential. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(1):144-56.
176. Skosnik PD, Edwards CR, O'Donnell BF, Steffen A, Steinmetz JE, Hetrick WP. Cannabis use disrupts eyeblink conditioning: evidence for cannabinoid modulation of cerebellar-dependent learning. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1432-40.
177. Edwards CR, Skosnik PD, Steinmetz AB, Vollmer JM, O'Donnell BF, Hetrick WP. Assessment of forebrain-dependent trace eyeblink conditioning in chronic cannabis users. *Neurosci Lett.* 2008;439(3):264-8.
178. Barkus E, Lewis S. Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. *Psychol Med.* 2008;38(9):1267-76.
179. Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, Irshad S, Roemer G, Schreudergoidheijt B, Lewis S. Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort. *Psychopathology.* 2008;41(6):371-8.
180. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* 2003;33(1):23-32.
181. McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res.* 1995;15(3):277-81.
182. Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2001;36(7):338-42.
183. Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res.* 2007;151(1-2):151-4.
184. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(11):1269-74.
185. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-Friedman J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):286-93.
186. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(12):2748-57.
187. Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res.* 2005;134(1):37-42.
188. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1111-21.
189. Williams JH, Wellman NA, Rawlins JN. Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction.* 1996;91(6):869-77.
190. Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res.* 2001;48(1):83-92.
191. Dumas P, Saoud M, Bouafia S, Gutknecht C, Ecochard R, Dalery J, Rochet T, d'Amato T. Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Res.* 2002;109(1):27-35.
192. Earleywine M. Schizotypy, marijuana, and differential item functioning. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21(7):455-61.
193. Veling W, Mackenbach JP, van Os J, Hoek HW. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2008;38(9):1251-6.
194. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* 2005;57(10):1117-27.
195. 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.
196. Munafo MR, Attwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(1):9-12.
197. Boucher AA, Arnold JC, Duffy L, Schofield PR, Micheau J, Karl T. Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;192(3):325-36.
198. Chakrabarti B, Kent L, Suckling J, Bullmore E, Baron-Cohen S. Variations in the human cannabinoid receptor (CNR1) gene modulate striatal responses to happy faces. *Eur J Neurosci.* 2006;23(7):1944-8.
199. Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, MacMurray J. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry.* 1997;2(2):161-8.
200. Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U, Fiszler-Piosik E, Horodnicki J, Wendel B, Rommelspacher H, Hoehle MR. Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65(3):221-4.
201. Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carrillo F, Walther D, Onaivi ES, Arinami T, Uhl GR. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry.* 2004;9(10):916-31.
202. Ponce G, Hoenicka J, Rubio G, Ampuero I, Jimenez-Arriero MA, Rodriguez-Jimenez R, Palomo T, Ramos JA. Association between cannabinoid receptor gene (CNR1) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. *Mol Psychiatry.* 2003;8(5):466-7.
203. 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.
204. Martinez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Perez-Hernandez 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.
205. Chavarria-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Wals-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramirez 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.
206. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2000;10(3):149-51.
207. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olie 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.
208. 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.
209. 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.
210. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scand.* 1993;88(1):21-4. Erratum in: *Acta Psychiatrica Scand.* 1993;88(4):304.
211. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(4):273-9.
212. Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996;40(11):1155-63.
213. Hambrecht M, Hafner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(3):468-75.
214. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2004;66(2-3):125-35.
215. Addington J, Addington D. Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):134-6.
216. Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(1):69-72.

217. Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(1):26-30.
218. Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(5):505-10.
219. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88(1):21-4.
220. McGuire PK, Jones P, Harvey I, Bebbington P, Toone B, Lewis S, Murray RM. Cannabis and acute psychosis. *Schizophr Res*. 1994;13(2):161-7.
221. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):501-6.
222. Macleod J. Cannabis use and symptom experience amongst people with mental illness: a commentary on Degenhardt et al. *Psychol Med*. 2007;37(7):913-6.
223. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2008;34(2):220-5.
224. Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(2):152-62.
225. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(7):413-31.
226. Hall W, Pacula R. *Cannabis use and dependence: public health and public policy*. London: Cambridge University Press; 2003.