

# Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem

## Brain effects of cannabis – neuroimaging findings

José Alexandre Crippa,<sup>1</sup> Acioly L T Lacerda,<sup>2</sup> Edson Amaro,<sup>3</sup>  
Geraldo Busatto Filho,<sup>4</sup> Antonio Waldo Zuardi,<sup>1</sup>  
Rodrigo A Bressan<sup>2</sup>

Versão original aceita em Português

### Resumo

A maconha é a droga ilícita mais utilizada. Apesar disto, apenas um pequeno número de estudos investigaram as conseqüências neurotóxicas de longo prazo do uso de cannabis. As técnicas de neuroimagem se constituem em poderosos instrumentos para investigar alterações neuroanatômicas e neurofuncionais e suas correlações clínicas e neuropsicológicas. Uma revisão computadorizada da literatura foi conduzida nos indexadores MEDLINE e PsycLIT entre 1966 e novembro de 2004 com os termos 'cannabis', 'marijuana', 'neuroimaging', 'magnetic resonance', 'computed tomography', 'positron emission tomography', 'single photon emission computed tomography', 'SPET', 'MRI' e 'CT'. Estudos de neuroimagem estrutural apresentam resultados conflitantes, com a maioria dos estudos não relatando atrofia cerebral ou alterações volumétricas regionais. Contudo, há uma pequena evidência de que usuários de longo prazo que iniciaram um uso regular no início da adolescência apresentam atrofia cerebral assim como redução na substância cinzenta. Estudos de neuroimagem funcional relatam aumento na atividade neural em regiões que podem estar relacionadas com intoxicação por cannabis e alteração do humor (lobos frontais mesial e orbital) e redução na atividade de regiões relacionadas com funções cognitivas prejudicadas durante a intoxicação aguda. A questão crucial se efeitos neurotóxicos residuais ocorrem após o uso prolongado e regular de maconha permanece obscura, não existindo até então estudo endereçando esta questão diretamente. Estudos de neuroimagem com melhores desenhos, combinados com avaliação cognitiva, podem ser elucidativos neste aspecto.

**Descritores:** Cannabis; Canabinóides; Imagem por ressonância magnética; Tomografia computadorizada de emissão por fóton único; Tomografia computadorizada de emissão; Abuso de maconha

### Abstract

Cannabis is the most widely used illicit drug. Despite this, only a small number of studies have investigated the long-term neurotoxic consequences of cannabis use. Structural and functional neuroimaging techniques are powerful research tools to investigate possible cannabis-induced pathophysiological changes. A computer literature review was conducted in the MEDLINE and PsycLIT databases between 1966 and November of 2004 with the search terms 'cannabis', 'marijuana', 'neuroimaging', 'magnetic resonance', 'computed tomography', 'positron emission tomography', 'single photon emission computed tomography', 'SPET', 'MRI' and 'CT'. Structural neuroimaging studies have yielded conflicting results. Most studies report no evidence of cerebral atrophy or regional changes in tissue volumes, and one study suggested that long-term users who started regular use on early adolescence have cerebral atrophy as well as reduction in gray matter. However, several methodological shortcomings limit the interpretation of these results. Functional neuroimaging studies have reported increases in neural activity in regions that may be related with cannabis intoxication or mood-change effects (orbital and mesial frontal lobes, insula, and anterior cingulate) and decreases in activity of regions related with cognitive functions impaired during acute intoxication. The important question whether residual neurotoxic effects occur after prolonged and regular use of cannabis remains unclear, with no study addressing this question directly. Better designed neuroimaging studies, combined with cognitive evaluation, may be elucidative on this issue.

**Keywords:** Cannabis; Cannabinoids; Magnetic resonance imaging; Tomography, emission-computed, single-photon; Tomography, emission-computed; Marijuana abuse

Trabalho realizado no Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, da FMRP-USP

Trabalho apresentado parcialmente no *Latin American Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Regional Meeting and XIII Psychiatric Meeting of Rio de Janeiro - Psychiatry and Neuroscience Rio de Janeiro - Hotel Glória - 26 a 28 de agosto de 2004.*

<sup>1</sup> Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

### Financiamento:

José Alexandre S. Crippa e Rodrigo A. Bressan recebem bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. ProDoc 16/2003. Antonio Waldo Zuardi recebe bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Produtividade em Pesquisa. Este trabalho tem o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. Projeto temático Processo nº 02/13197-2.

Recebido: 08 Setembro 2004

Aceito: 17 Dezembro 2004

### Correspondência

José Alexandre de Souza Crippa  
Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo - Hospital das Clínicas - Terceiro Andar  
Av. Bandeirantes, 3900 14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil  
Tel: (16) 602-2703 Fax: (16) 635-0713  
E-mail: jcrippa@directnet.com.br ou jcrippa@fmrp.usp.br

## Introdução

Apesar de ser utilizada há séculos para fins recreacionais e medicinais e ser amplamente consumida em todo o mundo, nenhuma droga de abuso provoca mais controvérsia do que a *cannabis sativa* (*cannabis*). A sua prevalência de uso fica somente atrás do consumo de álcool e de cigarros, constituindo-se assim na droga ilícita mais utilizada no mundo.<sup>1</sup>

A *cannabis* pode produzir vários efeitos subjetivos em humanos: euforia, disforia, sedação, alteração da percepção do tempo, aumento da interferência na atenção seletiva e no tempo de reação, alteração nas funções sensoriais, prejuízo do controle motor, do aprendizado e prejuízo transitório na memória de curto prazo,<sup>2</sup> além de efeitos neurovegetativos como boca seca, taquicardia e hipotensão postural.<sup>3</sup> Efeitos adversos incluem crises de ansiedade, ataques de pânico e exacerbação de sintomas psicóticos existentes.

A planta *cannabis sativa* possui mais de 400 componentes, sendo que aproximadamente 60 deles são componentes canabinóides. O principal constituinte psicoativo da *cannabis* é o D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol (D<sup>9</sup>-THC), isolado pela primeira vez na década de 60. Sua influência no cérebro é complexa, dose-dependente e parece ser o componente responsável pela indução de sintomas psicóticos em sujeitos vulneráveis, o que é compatível com o efeito de aumentar o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial.<sup>4-6</sup>

Nos últimos anos, ocorreu um aumento de interesse acerca do uso terapêutico do D<sup>9</sup>-THC, tendo sido demonstradas diversas utilidades clínicas, como, por exemplo, para o tratamento da dor, náusea e vômito causados por quimioterapia, perda de apetite em pacientes com AIDS, distúrbios do movimento, glaucoma e doenças cardiovasculares.<sup>7</sup>

O D<sup>9</sup>-THC atua no sistema canabinóide do cérebro, que parece ser modulado por “canabinóides endógenos”.<sup>8</sup> Os endocanabinóides atuam por meio de dois receptores recentemente descobertos: CB1 – com distribuição no sistema nervoso central<sup>9</sup> e CB2 – com distribuição periférica.<sup>9</sup>

Consistente com os efeitos canabinóides, os receptores CB1 estão densamente distribuídos na *pars reticulata* da substância negra, cerebelo, hipocampo, estriado<sup>10</sup> e córtex frontal.<sup>11</sup> Estes receptores estão localizados principalmente na pré-sinapse e influenciam diferentes neurotransmissores tais como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, assim potencializando as suas ações. Esta ação pode influenciar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal.<sup>12-13</sup> A descoberta de receptores canabinóides e de seus ligantes endógenos tornou possível postular a existência de um sistema canabinóide neuromodulatório.<sup>14-15</sup>

O advento da neuroimagem ofereceu um poderoso instrumento para o estudo direto *in-vivo* dos efeitos da *cannabis* na estrutura e funcionamento cerebral, expandindo o nosso conhecimento em relação aos canabinóides. Dessa forma, o objetivo do presente artigo é revisar estes estudos realizados até aqui que usaram técnicas de neuroimagem para tentar identificar os efeitos cerebrais agudos e crônicos da exposição à *cannabis* no homem.

Uma revisão computadorizada da literatura foi conduzida utilizando-se os indexadores MEDLINE e PsycLIT entre 1966 e novembro de 2004, com os termos ‘*cannabis*’, ‘*marijuana*’, ‘*neuroimaging*’, ‘*magnetic resonance*’, ‘*computed tomography*’, ‘*positron emission tomography*’, ‘*single photon emission computed tomography*’, ‘*SPET*’, ‘*MRI*’ e ‘*CT*’. Os artigos originais resultantes da busca acima foram então revisados para refe-

rências adicionais. Foram considerados de interesse primário todos os artigos que reportaram estudos que utilizaram a técnica de neuroimagem para avaliar os efeitos centrais da *cannabis*.

## Neuroimagem estrutural

Em 1971, Campbell et al<sup>16</sup> detectaram atrofia cortical em exames de pneumoencefalografia, com base em medidas dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo em 10 usuários crônicos de *cannabis*. Entretanto, as conclusões deste estudo foram criticadas, uma vez que os pacientes incluídos apresentavam história de abuso de várias outras drogas, trauma craniano e epilepsia, e pelo fato da técnica de mensuração ventricular não ter sido considerada confiável. Além disto, estes achados não puderam ser reproduzidos em estudos posteriores por meio das técnicas de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética estrutural (RME).

Embora na literatura médica existam alguns relatos isolados<sup>17-19</sup> de infarto associado ao uso agudo de maconha (que será objeto de futura revisão), existem até aqui apenas sete estudos examinando mudanças estruturais como consequência da exposição crônica à maconha, usando técnicas de neuroimagem mais apuradas e não-invasivas. Três destes estudos utilizaram TC para obter imagens cerebrais e os outros quatro foram conduzidos por meio da metodologia mais moderna de RM.

### 1. Tomografia computadorizada

Co et al<sup>20</sup> estudaram 12 usuários crônicos “pesados” de *cannabis* e os compararam com 34 sujeitos saudáveis. Os usuários haviam usado maconha por pelo menos cinco anos na quantidade de cinco cigarros/dia. A maioria também havia consumido várias outras drogas, como LSD. Diferentemente do estudo de Campbell et al,<sup>16</sup> os autores não observaram evidência de atrofia cerebral. Este achado também foi obtido por Kuehnle et al<sup>21</sup> que avaliaram 19 usuários crônicos de maconha, todos do sexo masculino. Eles haviam fumado *cannabis* em uma média de 25-62 cigarros/mês no ano anterior ao da aquisição das imagens. Nenhuma evidência de mudança atrófica em termos de alargamento ventricular ou dos espaços subaracnóides foi encontrada neste estudo.

Posteriormente, Hannerz, Hindmarsh<sup>22</sup> investigaram 12 sujeitos e o mesmo número de não-usuários por meio de TC e exame neurológico. Os usuários haviam fumado uma média de mais do que 1 g de maconha/dia por entre 6-20 anos. Apesar da maioria também ter usado várias outras drogas, particularmente LSD e álcool, apenas um sujeito com história de alcoolismo apresentou funcionamento anormal nos testes clínicos e alteração tomográfica.

### 2. Ressonância magnética

O avanço das tecnologias de neuroimagem e nos métodos de análise de imagem tem proporcionado aumento na sensibilidade para mensuração global e regional da substância branca e cinzenta cerebral. Apesar disto, apenas quatro estudos de neuroimagem estrutural em usuários “pesados” de *cannabis* foram conduzidos usando RM.

Block et al<sup>23</sup> examinaram 18 usuários freqüentes de maconha em comparação com 13 não-usuários emparelhados quanto às várias características demográficas. Diferentemente da maioria dos estudos com TC, nenhum dos sujeitos apresentava história de dependência de álcool ou qualquer outra droga ilícita. Consistente com os estudos prévios com TC, não foi observado anormalidade neuroestrutural, atrofia cerebral ou

mudanças globais ou regionais nos volumes dos tecidos nos usuários de maconha. De modo surpreendente, entretanto, os volumes ventriculares nos usuários eram menores do que nos controles.

A relação entre o uso de *cannabis*, funcionamento e morfologia cerebral foi também estudada em 57 usuários crônicos da droga (32 homens e 25 mulheres).<sup>24</sup> Os autores avaliaram as medidas dos volumes cerebrais (cérebro total, volumes dos ventrículos laterais e substância branca e cinzenta). A análise indicou que os sujeitos que começaram a usar maconha durante o início da adolescência – antes dos 17 anos de idade –, comparados com aqueles que começaram depois, apresentavam menor porcentagem de substância cinzenta cortical, com maior diferença nos lobos frontais. Adicionalmente, os usuários que iniciaram o uso precocemente tinham maior porcentagem de substância branca cerebral. Estes achados não se relacionaram significativamente com a duração de uso. Os autores lançaram a hipótese de que essas diferenças seriam devidas aos efeitos da maconha nos hormônios gonadais e de pituitária, e seus efeitos no desenvolvimento do cérebro. Também foi especulado um possível efeito neurotóxico da *cannabis* no tecido cerebral.

Ward et al<sup>25</sup> examinaram 15 usuários “pesados” de maconha que foram comparados a um grupo de voluntários saudáveis que não apresentavam história presente ou pregressa de transtorno relacionado a substâncias. Usando procedimento de análise automático baseado em estimativa de volume, houve tendência para menor volume cerebelar bilateralmente nos usuários de *cannabis*. Entretanto, quando os autores reanalisaram os dados por meio de protocolo de segmentação manual com traçado de regiões de interesse, as diferenças nos volumes não alcançaram significância estatística. Os resultados deste estudo foram apresentados no *Summer Meeting of the British Association for Psychopharmacology* (BAP), em 2002, em Harrogate, UK.<sup>25</sup>

Sabe-se que na Europa e Estados Unidos a prevalência de consumo de maconha é muito alta entre pacientes com esquizofrenia<sup>26</sup> e que esta droga pode estar relacionada a aumento no risco de desenvolvimento de transtornos psicóticos.<sup>27</sup> Dessa forma, mais recentemente, Cahn et al<sup>28</sup> avaliaram os volumes de diferentes estruturas cerebrais em 27 pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia e com diagnóstico comórbido de abuso ou dependência de *cannabis*. Estes foram comparados a 20 pacientes com esquizofrenia também em primeiro episódio de psicose que nunca haviam usado esta droga. Não foram encontradas diferenças de volume entre os grupos para o volume total do cérebro, substância branca e substância cinzenta, cerebelo, ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Entretanto, de modo inesperado, os pacientes que nunca haviam usado *cannabis* apresentaram ventrículo lateral esquerdo maior do que o direito, o que não ocorreu entre os que usaram maconha. Os autores consideraram improvável que esta redução na assimetria ventricular nos esquizofrênicos usuários fosse induzida diretamente pela *cannabis*, ou que a droga tivesse seu efeito patológico sobre apenas um dos ventrículos.

### Neuroimagem funcional

As técnicas de neuroimagem funcional são importantes em relação ao uso de *cannabis*, uma vez que esta droga induz mudanças comportamentais que provavelmente estão relacionadas a alterações na função cerebral. As técnicas de PET e SPECT permitem o mapeamento do fluxo sanguíneo ou do

metabolismo de glicose no cérebro. Estes índices estão intimamente ligados ao funcionamento cerebral e, por isso, podem ajudar a identificar as áreas cerebrais responsáveis pelas mudanças comportamentais associadas com a intoxicação induzida pela *cannabis*.<sup>29</sup> A maioria desses trabalhos, realizados até aqui, deriva de estudos voltados para a exposição aguda. Entretanto, alguns autores avaliaram a atividade cerebral de usuários crônicos e compararam os resultados com o de controles saudáveis.<sup>30</sup> Do mesmo modo, a maior parte dos trabalhos de neuroimagem funcional investigou o metabolismo ou o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) durante a condição de “repouso” e não durante realização de determinada função cognitiva.

## 1. Efeitos agudos

### 1) SPECT

No primeiro estudo que avaliou os efeitos agudos da *cannabis* no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em humanos, Mathew et al<sup>31</sup> usaram o marcador <sup>133</sup>Xenônio em usuários regulares e ocasionais de *cannabis*, antes e após fumar um cigarro de maconha com alto conteúdo de D<sup>9</sup>-THC e um cigarro placebo. O FSC também foi medido duas vezes em condições de “repouso” em um grupo controle de não usuários. Após o uso de *cannabis*, o FSC diminuiu nos usuários inexperientes, mas aumentou nos fumantes regulares, quando comparado ao grupo controle. Nos dois grupos de usuários, as mudanças do FSC após a administração do placebo foram similares àquelas associadas com a inalação de maconha. Entretanto, a redução do FSC induzida pela droga no grupo de usuários ocasionais foi significativamente maior do que a associada com o placebo. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre o aumento do FSC observado após o placebo ou a marijuana nos sujeitos experientes. Os autores sugeriram que estas diferenças foram resultantes da hiperatividade simpática observada nos fumantes inexperientes, ou devidas ao curto período de abstinência (12 h) nos usuários crônicos.

Em um desenho mais completo, o mesmo grupo avaliou o FSCr de usuários infreqüentes de *cannabis*, antes e três vezes após fumar cigarros de maconha com duas doses diferentes e placebo.<sup>32</sup> Os autores verificaram que a inalação da *cannabis* associou-se com o aumento global do FSCr, maior nas regiões frontais e no hemisfério direito. Verificou-se também uma correlação significativa entre o aumento do FSC em ambos os hemisférios e sensação subjetiva de intoxicação, níveis plasmáticos de D<sup>9</sup>-THC e freqüência cardíaca.

Usando um período maior de abstinência (duas semanas) e com maior número de sujeitos, Mathew e Wilson<sup>33</sup> avaliaram novamente o FSCr de usuários regulares de *cannabis*. Durante as três visitas ao laboratório, os sujeitos fumaram cigarros de maconha de baixa e alta potência e um cigarro placebo, em um procedimento duplo-cego. Os autores observaram que as mudanças nas regiões frontal e temporal, particularmente no lado direito, relacionaram-se com o padrão de mudanças psicológicas (sentimento de intoxicação, despersonalização, desintegração temporal e confusão). Ambas as doses de *cannabis* aumentaram significativamente o FSCr, de modo mais marcante na porção anterior do cérebro.

Sugeriu-se que estes achados anteriores eram devidos a mudanças vasculares induzidas pela droga e não a uma alteração de funções cerebrais específicas. Dessa forma, Mathew et al<sup>34</sup> mediram as mudanças na velocidade do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média (ACM). Eles estudaram sujeitos saudáveis, antes, durante e uma hora após fumar um

cigarro de maconha ou de placebo, em duas ocasiões diferentes. A administração aguda da droga também aumentou a velocidade sanguínea na ACM. Entretanto, este achado seguiu diferente curso de tempo das mudanças na frequência cardíaca também causadas pela *cannabis*. Do mesmo modo, a inalação da droga não se associou com mudanças na pressão sanguínea ou com o aumento da produção de dióxido de carbono. Assim, os autores concluíram que a elevação da velocidade da ACM é uma alteração de funções cerebrais específicas e não reflexo de mudanças vasculares induzidas pela *cannabis*.

## 2) PET

Os estudos de FSCr realizados por meio de SPECT após inalação de Xe, eram limitados por fornecer apenas informação sobre o fluxo cortical de repouso (traçadores mais recentes de SPECT, como o HMPAO, permitem a avaliação de estruturas subcorticais) e pela técnica apresentar menor resolução espacial. Os estudos usando PET proporcionam melhor resolução espacial e possibilitaram a avaliação do FSCr e do metabolismo de glicose em estruturas subcorticais.

No primeiro estudo que usou a técnica de PET e *cannabis*, Volkow et al (1991) investigaram os efeitos da administração aguda de D<sup>9</sup>-THC sobre o metabolismo regional cerebral de glicose em oito usuários ocasionais. Os autores observaram um amplo padrão de mudanças no metabolismo cerebral de glicose induzido pelo D<sup>9</sup>-THC, com alguns sujeitos apresentando redução (3), outros aumento (3) ou nenhuma mudança (2). Entretanto, todos os sujeitos apresentaram aumento (mais que 12% do basal) no metabolismo normalizado no cerebelo após a administração do D<sup>9</sup>-THC, que se correlacionou com a sensação subjetiva de intoxicação e com o nível plasmático desta substância. Esses efeitos metabólicos cerebelares decorrentes da administração do D<sup>9</sup>-THC são consistentes com a alta densidade de receptores canabinóides conhecidamente localizados nesta área.<sup>35</sup>

Posteriormente, o mesmo grupo avaliou o metabolismo cerebral de glicose por meio de PET em usuários crônicos de *cannabis* e em controles saudáveis antes e durante a intoxicação aguda pela droga.<sup>36</sup> Todos os sujeitos apresentaram aumentos significativos do metabolismo no córtex pré-frontal, frontal bilateral, temporal direito e cerebelo. O metabolismo, nesta última região, correlacionou-se com o sentimento subjetivo de intoxicação – em concordância com o estudo anterior –, porém, não se associou com a concentração plasmática do D<sup>9</sup>-THC. Os usuários crônicos demonstraram significativamente maiores aumentos no córtex pré-frontal, orbitofrontal e gânglios da base, enquanto que os controles demonstraram redução nestas duas últimas regiões. Os autores interpretaram que a ativação no córtex pré-frontal e nos gânglios da base induzida pelo D<sup>9</sup>-THC nos usuários regulares é similar àquela encontrada em usuários de cocaína, álcool e em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Assim, postulou-se que estas áreas poderiam estar relacionadas a mecanismos que levariam à perda do controle e à compulsão para auto-administrar a droga em indivíduos dependentes, possivelmente não específicos ou não relacionados unicamente ao uso de D<sup>9</sup>-THC.

Mathew et al,<sup>37</sup> usando [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET, avaliaram o FSCr em sujeitos saudáveis antes e após infusão venosa de baixas e altas doses de D<sup>9</sup>-THC ou placebo, administradas de modo duplo-cego. Os autores verificaram que o D<sup>9</sup>-THC aumentou o FSCr especialmente nas regiões frontais bilateralmente, ínsula, giro do cíngulo e regiões sub-corticais, com mudanças mais

marcantes no hemisfério direito. No grupo que recebeu dose mais alta de D<sup>9</sup>-THC, a maioria das regiões aumentou o FSCr após 30 e 60 minutos, enquanto que no grupo com menor dose, a maioria das regiões apresentou mudanças significativas somente após 60 minutos. Observou-se também um efeito antero-posterior em ambos os grupos que usaram D<sup>9</sup>-THC, refletindo mudança mínima no fluxo occipital e aumentos significativos no FS frontal. O sentimento subjetivo de intoxicação se correlacionou significativamente com o FSC global, de modo mais marcante no lobo frontal e no cíngulo anterior.

Posteriormente, o mesmo grupo avaliou voluntários saudáveis que foram randomicamente designados para receber infusão de D<sup>9</sup>-THC (0,15 mg/min ou 0,25 mg/min) ou placebo.<sup>38</sup> A exposição ao D<sup>9</sup>-THC aumentou significativamente o FSCr em regiões cerebelares e corticais, em vários, mas não em todos os sujeitos. Em concordância com estudos anteriores, prejuízo significativo na percepção do tempo foi observado nos voluntários que apresentaram redução no FSCr cerebelar. Esta observação é consistente com a noção de que o cerebelo está ligado a um sistema interno de percepção e de estimativa de tempo, funções comumente alteradas após o uso de *cannabis*.<sup>39</sup>

A *cannabis* e o seu principal ingrediente ativo, D<sup>9</sup>-THC, são conhecidos por induzir um estado de despersonalização. Por isso, em um desenho muito parecido com o do estudo anterior, Mathew et al<sup>40</sup> examinaram a relação entre a despersonalização induzida pelo D<sup>9</sup>-THC e a ativação cerebral regional. Eles mediram o FSCr por meio de [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET em sujeitos randomicamente designados para receber uma infusão de D<sup>9</sup>-THC (0,15 mg/min ou 0,25 mg/min) ou placebo. A despersonalização induzida pelo D<sup>9</sup>-THC correlacionou-se positivamente com o aumento no FSCr na região frontal direita e no cíngulo anterior. Adicionalmente, ocorreu aumento significativo no FSC global após o D<sup>9</sup>-THC, especialmente no hemisfério direito, lobos frontais e cíngulo anterior.

Mais recentemente, usando igual técnica de neuroimagem, o mesmo grupo avaliou o FSCr antes e depois de infusões das mesmas doses de D<sup>9</sup>-THC do estudo anterior.<sup>41</sup> Índices fisiológicos, subjetivos de intoxicação e de FSCr foram medidos na linha de base e 30, 60, 90 e 120 minutos após infusão de D<sup>9</sup>-THC ou placebo. Consistentemente com os resultados de estudos prévios, foram observados aumentos significativos na perfusão global e na região frontal, ínsula e cíngulo anterior – com maiores mudanças no hemisfério direito. Também reproduzindo achados anteriores, ocorreu aumento no FS cerebelar 30 e 60 minutos após a maior dose de D<sup>9</sup>-THC (0,25 mg/min). Do mesmo modo, a razão antero-posterior de FSC cortical aumentou em ambos os hemisférios. De modo interessante, a sensação subjetiva de intoxicação correlacionou-se com o FSC, o que não ocorreu com o nível plasmático de D<sup>9</sup>-THC. Este achado confirmou observações prévias de que as mudanças comportamentais induzidas pela droga e seus níveis plasmáticos não ocorrem paralelamente.<sup>42-43</sup>

Como descrito anteriormente, a maioria dos trabalhos de neuroimagem funcional com *cannabis* usou a condição de “repouso”, não controlada, para avaliar os efeitos do D<sup>9</sup>-THC no cérebro. Diferentemente, O’Leary et al<sup>44</sup> mediram o FSCr usando [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET em usuários ocasionais, antes e depois de fumar *cannabis*, e controlaram as atividades mentais dos sujeitos com uma tarefa de atenção auditiva. Em concordância com os estudos de PET em estado de “repouso”,<sup>37-38,45</sup> a exposição à *cannabis* aumentou o FSCr em várias regiões paralímbicas anteriores (p.ex., lobo frontal mesial e orbital, ínsula e pólos temporais), no cíngulo anterior e no cerebelo.

Também foram observadas reduções no FSCr no córtex auditivo e em outras áreas cerebrais relacionadas ao desempenho da tarefa. As regiões cerebrais que demonstraram aumento no FSCr parecem mediar as alterações do humor e de intoxicação que são associadas ao uso da *cannabis*, enquanto que a redução do FSCr no córtex cerebral parece ser responsável pelas funções cognitivas prejudicadas pela intoxicação aguda.

Este estudo foi, posteriormente, reproduzido pelo mesmo grupo, porém incluindo o uso de cigarro placebo e utilizando desenho duplo-cego.<sup>46</sup> O uso da *cannabis* não alterou significativamente a média global do FSC, mas aumentou o FSCr no lobo frontal mesial e orbital, ínsula, pólos temporais, cíngulo anterior e cerebelo. Os aumentos do FSCr nas áreas anteriores do cérebro predominaram em regiões paralímbicas, que parecem estar relacionadas aos efeitos sobre o humor induzidos pela *cannabis*. Redução do FSCr foi observada nas regiões temporais auditivas, córtex visual e em áreas cerebrais relacionadas à atenção (lobo parietal, frontal e tálamo). Estas reduções no FSCr podem ser a base das alterações cognitivas e da percepção que ocorrem com a intoxicação aguda pela *cannabis*. Não ocorreu nenhuma mudança no núcleo *accumbens* ou em outra região cerebral relacionada ao sistema de recompensa, nem nos gânglios da base ou hipocampo, áreas que apresentam alta densidade de receptores canabinóides.

Uma vez que a percepção e estimativa de tempo são comumente alteradas com o uso de *cannabis*, por meio de [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET O'Leary et al<sup>47</sup> recentemente avaliaram o FSCr em usuários ocasionais (12) e em usuários "pesados" (12) durante o desempenho em uma tarefa de estimativa de tempo, antes e depois de fumar *cannabis* e placebo. Os voluntários em ambos os grupos foram avaliados em duas ocasiões distintas — separadas por um intervalo de pelo menos uma semana — fumando um cigarro de *cannabis* em uma ocasião e um cigarro placebo na outra. Os autores verificaram que, em ambos os grupos, o uso da droga resultou em aumento significativo do FSCr quando comparado às condições "pré-*cannabis*" ou placebo em diversas regiões. Estas incluíram o cíngulo anterior, lobos frontais (orbital e mesial), ínsula, pólos temporais e cerebelo.

## 2. Efeitos crônicos

### 1) SPECT

Existem poucos estudos de neuroimagem que avaliaram os efeitos crônicos da *cannabis* no cérebro. Alguns estudos durante a exposição aguda, descritos acima, também avaliaram os efeitos cerebrais de longo prazo desta droga.

No estudo inicial de Tunving et al,<sup>48</sup> os autores observaram que os usuários regulares de *cannabis* apresentaram nível global de FSC significativamente menor (11%) do que os controles normais. Quatro dos usuários foram re-examinados após um período de desintoxicação de nove a 60 dias, e demonstraram aumento significativo (12%) do nível de FSC no seguimento. Essa redução global do FSC na fase anterior de desintoxicação parece ser consequência de disfunção do sistema nervoso central associada ao uso crônico da droga. Entretanto, uma importante limitação deste estudo foi o fato de que alguns sujeitos, antes do primeiro exame, estavam em uso de benzodiazepínicos - medicamentos que sabidamente diminuem o FSC. Além disso, todos os sujeitos foram voluntariamente admitidos na unidade de desintoxicação devido a problemas mentais associados ao abuso de *cannabis* (distúrbios do sono, ansiedade, irritabilidade e reações adversas

devido à *cannabis*). Do mesmo modo, cinco dos usuários também faziam uso abusivo de anfetaminas.

Contrastando com os resultados do estudo anterior, Mathew et al,<sup>49</sup> usando um protocolo similar, não verificaram diferenças no FSC entre os usuários regulares e sujeitos que nunca haviam usado *cannabis*. Uma possível explicação para os achados conflitantes é que os sujeitos deste estudo não eram usuários crônicos "pesados" como os sujeitos incluídos no estudo de Tunving et al,<sup>48</sup> e não apresentavam prejuízos decorrentes do uso da droga. Entretanto, após re-analisarem os dados, os autores relataram posteriormente que havia tendência para menores valores do FSC nos usuários quando comparados aos controles.<sup>29</sup> Adicionalmente, no estudo sobre os efeitos agudos da *cannabis* mencionado no tópico anterior, observou-se que os usuários regulares apresentaram menor FSC basal do que os sujeitos controle.<sup>31</sup>

Amen, Waugh<sup>50</sup> avaliaram pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade que eram usuários crônicos de *cannabis*, comparados a sujeitos não usuários que apresentavam o mesmo transtorno. Os autores verificaram menor perfusão no córtex pré-frontal em ambos os grupos. Entretanto, verificou-se também marcante hipoperfusão em regiões do lobo temporal bilateralmente no grupo de usuários crônicos.

Mais recentemente, Lundqvist et al<sup>51</sup> notaram menor FSC em ambos os hemisférios de usuários crônicos de *cannabis* quando comparados aos controles. De modo consistente com os achados de Mathew et al,<sup>31</sup> os autores também encontraram valores significativamente menores de FSCr nas áreas pré-frontal direita, frontal superior e central. No mesmo sentido de estudos que utilizaram avaliação neuropsicológica,<sup>52-53</sup> os resultados sugeriram que o funcionamento frontal é afetado pelo uso crônico de *cannabis*.

### 2) PET

No estudo de Volkow et al<sup>36</sup> descrito anteriormente, os usuários regulares de *cannabis* apresentaram menor atividade metabólica cerebelar do que os controles normais, o que foi atribuído a mudanças nos receptores canabinóides ocasionadas pelo uso crônico da droga.

Por meio de [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET em um paradigma em estado de "repouso", Block et al<sup>23</sup> notaram que usuários regulares de *cannabis* apresentaram menor FSCr, em relação aos controles, no cerebelo posterior, vérmis e córtex pré-frontal ventral bilateralmente. Os autores sugeriram que qualquer efeito do uso freqüente de maconha sobre a cognição deve ser parcialmente mediado pelos efeitos diretos ou indiretos da hipotividade cerebelar. Como uma extensão deste trabalho, Wilson et al,<sup>24</sup> no estudo de RM anteriormente descrito, também verificaram que o FSC médio dos sujeitos que começaram a usar marijuana antes dos 17 anos de idade foi significativamente maior do que o dos que começaram depois.

Block et al,<sup>54</sup> por meio de um paradigma cognitivo relacionado à memória, verificaram que os usuários crônicos de *cannabis* apresentaram menor ativação em áreas pré-frontais e ausência de lateralização da atividade do hipocampo. Do mesmo modo, foram observados aumentos de fluxo sanguíneo em regiões do cerebelo e em outras áreas também relacionadas à memória. Os usuários crônicos diferiram principalmente na atividade cerebral relacionada à memória episódica de codificação. Estes achados indicaram alteração do funcionamento cerebral em áreas relacionadas à memória nos usuários de maconha.

Mais recentemente, Eldreth et al,<sup>55</sup> por meio de [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET e de uma versão modificada do teste Stroop, avaliaram a

atividade cerebral de 11 usuários crônicos regulares de *cannabis* abstinentes por 25 dias que foram comparados ao mesmo número de não-usuários. Apesar de não terem sido observadas diferenças de desempenho entre os dois grupos na tarefa empregada, os usuários demonstraram hiperatividade cerebral no hipocampo bilateralmente e hipoatividade no cíngulo anterior (CA) esquerdo e no córtex pré-frontal lateral esquerdo (CPLE). Uma vez que o hipocampo geralmente não é ativado durante a realização do teste Stroop, os autores especularam que os usuários regulares podem estar utilizando esta região para compensar a menor atividade no CA e no CPLE, regiões que normalmente são relatadas como específicas para esta tarefa.

### Ressonância magnética funcional (RMf)

O desenvolvimento da tecnologia de ressonância magnética funcional (RMf) é um dos avanços recentes de maior impacto na área de neuroimagem funcional. A pesquisa nessa área é muito diversificada, incluindo estudos em diferentes campos do conhecimento como fenomenologia, epidemiologia, genética e neuropsicologia, entre outros. O uso da RMf na pesquisa em psiquiatria é um bom exemplo de como esse avanço tornou possível a investigação de aspectos complexos das doenças mentais e dos transtornos relacionados a substâncias, como na dependência de cocaína e do álcool. Apesar disto, apenas três estudos recentemente publicados utilizaram esta importante técnica de imagem para investigar os efeitos da *cannabis* no funcionamento cerebral.

Kanayama et al<sup>56</sup> avaliaram por meio de RMf o funcionamento cerebral de 12 usuários regulares “pesados” de *cannabis*, enquanto eles desempenhavam uma tarefa de memória operacional de espaço. Diversos estudos neuropsicológicos têm demonstrado prejuízo na memória operacional entre recentes usuários “pesados” de *cannabis*. Os sujeitos foram avaliados 6-36 h após o último uso, e as imagens foram comparadas às de dez controles sem história de uso recente ou diagnóstico de abuso ou dependência de maconha. Os usuários exibiram ativação aumentada em regiões cerebrais tipicamente associadas a tarefas de memória operativa – como o córtex pré-frontal e cíngulo anterior. Outras regiões normalmente não ativadas em tarefas de memória operativa – como regiões dos gânglios da base – também foram observadas no grupo de usuários. A ativação cerebral demonstrou pouca ou nenhuma correlação com os níveis urinários de canabinóides no momento da aquisição das imagens.

A técnica de RMf foi usada para investigar os efeitos da exposição pré-natal à *cannabis* sobre uma tarefa que implica em inibição de resposta.<sup>57</sup> Os sujeitos foram recrutados do *Ottawa Prenatal Prospective Study*, que obteve informações de cada participante ao longo de 20 anos, incluindo exposição à droga (pré-natal, passada e atual), desempenho cognitivo e comportamental. Trinta e um sujeitos (entre 18 e 22 anos) realizaram uma tarefa de atenção (*Go/No Go*) com o desenho em bloco, enquanto a atividade neural era avaliada por meio de RMf. Dezesseis destes participantes haviam sido expostos à *cannabis* durante o período pré-natal e foram comparados aos 15 sujeitos não expostos à droga. Definiu-se como exposição pré-natal o uso regular de cigarros de *cannabis* ao longo de toda a gravidez (variação de 0,33-53 cigarros de maconha/semana). A quantidade de exposição à droga foi usada como uma variável contínua para cada participante na análise das imagens. Observou-se que, com a exposição pré-natal à maconha, ocorreu aumento significativo na atividade neural

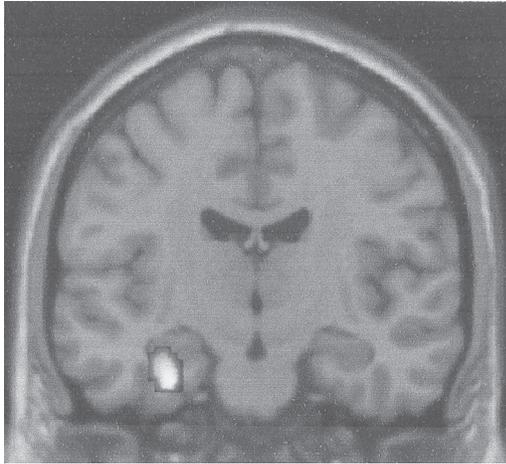
no córtex pré-frontal bilateral e córtex pré-motor direito durante a resposta inibitória. Também se evidenciou atenuação da atividade no cerebelo esquerdo com maior exposição pré-natal à *cannabis*. Assim, os autores sugeriram que a exposição pré-natal à *cannabis* durante a gestação tem um impacto na atividade cerebral em regiões que estão relacionadas ao sistema responsável para a inibição de resposta e – mais importante – que duram pelo menos até o início da vida adulta.

Jacobsen et al,<sup>58</sup> em um estudo-piloto, usaram RMf para avaliar o funcionamento cerebral de sete adolescentes usuários regulares de *cannabis* e de tabaco. Os sujeitos foram comparados com dois grupos de adolescentes não-usuários (um de tabagistas e outro de não-tabagistas) com sete sujeitos cada. Todos os sujeitos estavam livres de canabinóides detectáveis na urina por pelo menos quatro semanas. A atividade neural foi avaliada enquanto os sujeitos realizavam tarefas de memória operativa (*1- and 2-back*) e de atenção seletiva (*binaural e dichotic stimulus presentation*). Devido à pequena amostra e considerando que o D<sup>9</sup>-THC é capaz de modular o funcionamento do hipocampo, as análises foram restritas a esta estrutura cerebral. Os autores verificaram que, diferentemente dos outros dois grupos, não ocorreu redução da ativação do hipocampo direito nos adolescentes usuários regulares de *cannabis* ao realizarem as tarefas de memória operativa.

### Canabidiol e SPECT

Além do D<sup>9</sup>-THC, outros componentes da planta podem influenciar sua atividade farmacológica. Um deles é o canabidiol (CBD), que constitui até 40% dos extratos da planta,<sup>59</sup> é desprovido dos efeitos psicológicos típicos da *cannabis* em humanos,<sup>60</sup> mas pode antagonizar os efeitos do D<sup>9</sup>-THC. Este antagonismo poderia dever-se a efeitos próprios do CBD e opostos ao D<sup>9</sup>-THC, entre eles o efeito ansiolítico, observando-se, ainda, algumas indicações preliminares no sentido de um efeito antipsicótico do CBD.<sup>61</sup>

Dessa forma, o FSCr foi medido em repouso usando <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT em 10 voluntários randomicamente divididos em dois grupos de cinco sujeitos.<sup>62</sup> Cada voluntário foi estudado em duas ocasiões, separadas em uma semana. Na primeira sessão, os sujeitos receberam uma dose oral de CBD (400 mg) ou placebo, em um procedimento duplo-cego. Imagens de SPECT foram adquiridas 90 minutos após a ingestão da droga. Na segunda sessão, o mesmo procedimento foi realizado usando a substância que não foi administrada na sessão anterior. O CBD reduziu significativamente a ansiedade subjetiva e aumentou a sedação mental, enquanto que o placebo não produziu mudanças significativas. A inspeção de áreas cerebrais, onde os efeitos ansiolíticos foram previstos *a priori*, revelaram dois agrupamentos com redução significativa da captação do traçador na condição CBD em relação ao placebo. Estes incluíram: um foco medial temporal abrangendo o complexo amígdala-hipocampal esquerdo, estendendo-se até o hipotálamo; e um segundo agrupamento no giro do cíngulo posterior esquerdo. Foi também encontrado um agrupamento de maior atividade com o CBD em comparação ao placebo no giro parahipocampal esquerdo. Estes resultados sugeriram novamente que o CBD apresenta propriedades ansiolíticas e que estes efeitos são mediados por uma ação em áreas cerebrais límbicas e paralímbicas.



**Figura 1** – Imagem de corte coronal (-15) de um atlas de referência cerebral (Tallarach & Tornoux) da região cerebral onde ocorreu aumento de fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em voluntários saudáveis (n = 10) durante o uso de cannabidiol (CBD) em relação ao placebo. Os resultados são apresentados em convenção neurológica (i.e., esquerdo=esquerdo). O agrupamento de voxel apresentado está localizado no giro parahipocampal esquerdo, estendendo-se inferiormente até o giro fusiforme esquerdo (adaptado de Crippa et al<sup>62</sup>)

### Estudos neuroquímicos

Contrastando com os vários trabalhos com animais de laboratório, apenas um estudo de caso foi realizado por meio de neuroimagem com mapeamento de neuroreceptores em humanos.<sup>63</sup> Foi avaliado um paciente com esquizofrenia, de 38 anos, livre de medicação, que participava de um estudo examinando alterações na função dopaminérgica na esquizofrenia com o marcador [<sup>123</sup>I-IBZM] (um radiotraçador para mapeamento de receptores dopaminérgicos do subtipo D<sub>2</sub>) por meio de SPECT. O paciente fumou *cannabis* secretamente durante uma pausa ao longo do curso de uma das sessões de aquisição de imagem. Após fumar a droga, ocorreu um efeito tranquilizador imediato no paciente, seguido por piora dos sintomas psicóticos poucas horas depois. A comparação entre os dois conjuntos de imagens, obtidos antes e imediatamente após o paciente fumar *cannabis*, indicou uma diminuição de 20% na razão de ligação de dopamina no receptor D<sub>2</sub> no estriado, sugerindo aumento na atividade dopaminérgica. Este efeito induzido pela *cannabis* havia sido notado anteriormente em experimentos com animais.<sup>4-5,64</sup> Esta observação oferece uma explicação plausível para os efeitos psicogênicos da *cannabis* em sujeitos vulneráveis e sugere uma interação entre os sistemas canabinóide e dopaminérgico.

### Discussão

Apesar da alta prevalência de uso de *cannabis*, das suas potenciais propriedades terapêuticas e do atual desconhecimento de seus substratos neurais, relativamente poucos estudos de neuroimagem até hoje avaliaram os efeitos da *cannabis* no cérebro humano. A escassez de pesquisas examinando se o uso freqüente de maconha afeta o cérebro

humano é especialmente surpreendente se for considerada a intensidade dos debates atuais questionando se esta droga é capaz de produzir prejuízo cognitivo<sup>65</sup> ou induzir transtornos psiquiátricos<sup>66</sup> persistentes após a interrupção de seu uso.

Os resultados dos estudos que avaliaram o impacto do uso crônico da *cannabis* sobre a morfologia cerebral são inconclusivos ou contrastantes, devido ao número reduzido de trabalhos, com amostras de tamanho modesto. Isto fica evidente quando esta literatura é comparada aos estudos com outras drogas de abuso, lícitas – como o álcool – ou ilícitas, com prevalência de consumo bem inferior ao da *cannabis* – como a cocaína. Esta discrepância fica mais evidente ainda no confronto com o grande número de trabalhos realizados com sujeitos portadores de vários transtornos psiquiátricos, como no caso da esquizofrenia.<sup>67</sup> Nota-se também a ausência completa de estudos utilizando a importante técnica de espectroscopia por RM (ERM).

Uma outra importante observação foi a de que nem todos os artigos originais definem os critérios de padrão de uso da droga (“usuário crônico”, “usuário pesado”, “usuário ocasional”). Do mesmo modo, quando isso ocorre, os critérios são variáveis (tempo de uso e quantidade), o que dificulta a generalização e limita a comparabilidade dos resultados entre os diferentes estudos.

A maioria dos estudos iniciais de neuroimagem funcional usou metodologias (PET e SPET) que apresentam limitações relativas em termos de resolução temporal e espacial, sendo que a maior parte dos trabalhos examinou a atividade durante o estado de “repouso”, tornando difícil associar a atividade com processos cognitivos ou emocionais específicos. Apenas três estudos mais recentemente publicados incluíram a RMf, que permite obter melhor resolução temporal e espacial, além de maior poder estatístico. Por meio desta técnica, ao invés de estudar os sujeitos em estado de “repouso”, os efeitos modulatórios de drogas na ativação podem ser examinados durante tarefas cognitivas que envolvem processos que conhecidamente são afetados pelo uso da mesma. Esta modalidade de neuroimagem parece ser particularmente promissora, tanto para elucidar as sutilezas dos efeitos centrais em usuários crônicos de *cannabis*, como os efeitos agudos do D<sup>9</sup>-THC e de outros canabinóides como o CBD.

Somente um relato de caso com mapeamento de neuroreceptores foi realizado em humanos. Uma vez que existem muitas evidências em animais sugerindo que a psicose induzida pela *cannabis* é mediada pela hiperatividade dopaminérgica, esta técnica pode ser especialmente promissora para avaliar esta questão. Do mesmo modo, este método também pode ser útil para pesquisar os receptores canabinóides no homem, *in vivo*. Em babuínos, entretanto, os estudos que tentaram investigar com PET os receptores canabinóides cerebrais *in vivo* por meio de D<sup>9</sup>-THC marcado não obtiveram sucesso, devido à alta lipossolubilidade da droga. Esta também foi uma limitação para D<sup>8</sup>-THC – um análogo do D<sup>9</sup>-THC –, que foi marcado com <sup>18</sup>F.<sup>68</sup> Uma alternativa promissora poderia ser o uso de antagonistas do D<sup>9</sup>-THC com alta afinidade pelos receptores.<sup>69</sup>

### Conclusão

Futuros estudos usando técnicas de neuroimagem poderão ajudar no entendimento das bases neurocognitivas dos efeitos agudos e crônicos da *cannabis* e dos canabinóides. Estudos de neuroimagem com melhores desenhos experimentais e combinados com avaliação cognitiva podem ser elucidativos neste aspecto. Possíveis aplicações clínicas poderão ser, por

exemplo, para detectar sujeitos com vulnerabilidade a complicações do uso da *cannabis* ou para verificar a eficácia dos tratamentos da abstinência e da dependência em normalizar a função cerebral. Todas estas informações poderão aumentar o nosso conhecimento sobre os efeitos psicológicos da *cannabis* e contribuir para o atual debate a respeito de seu papel como fator de risco para o desenvolvimento de transtornos psicóticos e de déficits cognitivos irreversíveis.

### Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Grizelda G. Garrido pela elaboração da Figura.

### Referências

1. Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):547-52.
2. Miller LL, Branconnier RJ. Cannabis: effects on memory and the cholinergic limbic system. *Psychol Bull*. 1983;93(3):441-56.
3. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev*. 1986;38(1):1-20.
4. Chen J, Paredes W, Lowinson JH, Gardner EL. Delta 9-tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1990;190(1-2):259-62.
5. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-4. Comment in: *Nature*. 1990;346(6284):508.
6. Solowij N. Cannabis and cognitive functioning. New York: Cambridge University Press; 1999.
7. Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) on humans. *Toxicol*. 2004;44(4):461-7.
8. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*. 1998;21(12):521-8.
9. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-5.
10. Herkenham MA. Localisation of cannabinoid receptors in brain: Relationship to motor and reward systems. In: Korenman SG, Barchas JD, eds. *Biological basis of substance misuse*. New York: Oxford University Press; 1993. p.187-200.
11. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1252-70.
12. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(11):565-72.
13. D'Souza DC, Kosten TR. Cannabinoid antagonists: a treatment in search of an illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):330-1. Comment in: *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):322-8.
14. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*. 1999;58(4):315-48.
15. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999;10(8):1665-9.
16. Campbell AM, Evans M, Thomson JL, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet*. 1971;2(7736):1219-24.
17. Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke*. 1991;22(3):406-9.
18. White D, Martin D, Geller T, Pittman T. Stroke associated with marijuana abuse. *Pediatr Neurosurg*. 2000;32(2):92-4.
19. Geller T, Loftis L, Brink DS. Cerebellar infarction in adolescent males associated with acute marijuana use. *Pediatrics*. 2004;113(4):e365-70.
20. 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.
21. Kuehnle J, Mendelson JH, Davis KR, New PF. Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA*. 1977;237(12):1231-2.
22. Hannerz J, Hindmarsh T. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Ann Neurol*. 1983;13(2):207-10.
23. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*. 2000;11(4):749-53.
24. 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.
25. Ward PB, Solowij N, Peters R, Otton J, Chestern G, Grenyer B. An MRI study of brain volumes in long-term cannabis users. *J Psychopharmacol*. 2002;16(Suppl 3):A56.
26. Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(2):97-105.
27. 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.
28. 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.
29. Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry*. 1991;148(3):292-305.
30. Loeber LT, D.A. Y-T. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Human Psychopharmacol Clin Exp*. 1999;14:291-304.
31. Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR. Acute changes in cerebral blood flow associated with marijuana smoking. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(2):118-28.
32. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(5):750-8.
33. Mathew RJ, Wilson WH. Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. *Life Sci*. 1993;52(8):757-67.
34. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE. Changes in middle cerebral artery velocity after marijuana. *Biol Psychiatry*. 1992;32(2):164-9.
35. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(5):1932-6.
36. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res*. 1996;67(1):29-38.
37. Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci*. 1997;60(23):2075-89.
38. Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Coleman RE. Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res*. 1998;797(2):183-9.
39. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001;178:101-6. Comment in: *Br J Psychiatry*. 2001;179:270-1.
40. Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, DeGrado TR, Coleman RE. Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100(1):67-75.
41. Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE, DeGrado TR, et al. Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry Res*. 2002;116(3):173-85.
42. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(3):409-16.
43. Perez-Reyes M, Di Giuseppe S, Davis KH, Schindler VH, Cook CE. Comparison of effects of marijuana cigarettes to three different potencies. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31(5):617-24.
44. O'Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, et al. Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport*. 2000;11(17):3835-41.

45. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Ivanovic M, et al. Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydrocannabinol in human brain: a study with positron emission tomography and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry Res.* 1991;40(1):69-78.
46. O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(6):802-16.
47. O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppel J, Magnotta VA, Ponto LB, et al. Marijuana alters the human cerebellar clock. *Neuroreport.* 2003;14(8):1145-51.
48. Tunving K, Thulin SO, Risberg J, Warkentin S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res.* 1986;17(1):15-21.
49. Mathew RJ, Tant S, Burger C. Regional cerebral blood flow in marijuana smokers. *Br J Addict.* 1986;81(4):567-71.
50. Amen DG, Waugh M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(2):209-14.
51. Lundqvist T, Jonsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(5):437-43.
52. Solowij N, Stephens R, Roffman RA, Babor T. Does marijuana use cause long-term cognitive deficits? *JAMA.* 2002;287(20):2653-4; author reply 2654. Comment in: *JAMA.* 1996;21;275(7):521-7.
53. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA.* 2002;287(9):1123-31. Comment in: *JAMA.* 2002;287(9):1172-4.
54. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;72(1-2):237-50.
55. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage.* 2004;23(3):914-20.
56. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology. (Berl).* In press 2004.
57. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol.* 2004;26(4):533-42.
58. Jacobsen LK, Mencl WE, Westerveld M, Pugh KR. Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1021:384-90.
59. Grlc L. A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of Cannabis resin. *Bull Narc.* 1962;14:37-46.
60. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology. (Berl).* 1982;76(3):245-50.
61. Zuardi AW, Guimarães FS, Guimarães VMC, Del Bel EA. Cannabidiol. In: Grotenhermen F, ed. *Cannabis und cannabinoide.* Bern: Verlag Hans Huber; 2001. p. 381-93.
62. Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(2):417-26.
63. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res.* 2001;107(3):173-7.
64. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport.* 1997;8(3):649-52.
65. Pope HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. *progress.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1475-90.69. Gatley SJ, Lan R, Volkow ND, Pappas N, King P, Wong CT, et al. Imaging the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB1 receptors in vivo. *J Neurochem.* 1998;70(1):417-23.
66. Degenhardt L. The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychol Med.* 2003;33(1):3-6.
67. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):1-52.
68. Volkow ND, Fowler JS. Application of imaging technologies in the investigation of drug addiction. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology : the fifth generation of progress.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1475-90.
69. Gatley SJ, Lan R, Volkow ND, Pappas N, King P, Wong CT, et al. Imaging the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB1 receptors in vivo. *J Neurochem.* 1998;70(1):417-23.