

Revista da Biologia (2014) 13(1): 60–65
DOI: 10.7594/revbio.13.01.08

Revisão

Alterações na percepção emocional em usuários de cannabis

Deviations on emotional perception in cannabis users

Carolina Quiñones Bueno

Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências

Contato: carolina.bueno@usp.br

Resumo. O conhecimento das alterações cognitivas decorrentes do consumo regular de cannabis é deficiente, em particular no que se refere a sua influência de ordem emocional. Neste estudo é revisado como o uso da cannabis pode levar a alterações neurológicas e perceptuais, em especial quanto ao reconhecimento de emoções e de situações ameaçadoras. São encontradas evidências de dessensibilização na percepção de estímulos estressores, fator de relevância potencial nas discussões sobre o desenvolvimento de psicopatologias e dependência da substância.

Palavras-chave. Cannabis; Percepção emocional; Psicopatologias; Dependência.

Abstract. The knowledge of cognitive changes related to the regular consumption of cannabis is restricted, particularly concerning to emotional changes. In this study it is reviewed how the use of cannabis can lead to neurological and perception alterations, particularly in what concerns to recognizing emotions and threatening situations. Evidence suggest that it occurs desensibilization of perception related to potentially stressing stimuli that may be relevant for psychopathology development and for addiction to this substance.

Keywords. Cannabis; Emotional perception; Psychopathology; Addiction.

Recebido: 06out13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Anônimos

Cannabis

Estima-se que cerca de 8,8 % da população brasileira já experimentou maconha, sendo que, dentre esses usuários, 31,89 % faz uso da substância mais de 3 vezes por semana (OBID, 2005). Um estudo de âmbito nacional mostrou que cerca de 2,1 % da população brasileira fez uso de maconha nos 12 meses anteriores à pesquisa (Jungerman et al., 2010), sendo que as regiões Sul e Sudeste exibem maior número relativo de usuários.

Dentre as substâncias presentes na maconha destacam-se o cannabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) como principais mediadores de seu efeito. As alterações fisiológicas e farmacodinâmicas causadas pelo CBD ainda são pouco compreendidas, sabendo-se que este atua na via endocanabinoide sem alterações sobre o psiquismo, ou seja, sem efeitos psicotrópicos (Iuvone et al., 2009). A substância pode, no entanto, realçar, inibir ou ser indiferente à ação desencadeada pelo THC, dependendo da dose e da região encefálica analisada (Hayakawa et al., 2008; Malone et al., 2009). O THC é uma molécula capaz de se ligar a receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) levando a efeitos psicotrópicos. Os receptores CB1 são possivelmente os receptores acoplados a proteína G mais abundantes no cérebro, presentes em alta concentração no hipocampo, algumas regiões olfatórias, caudado-putamen, núcleo accumbens, substância negra pars reticulata (SNr), globo pálido e na porção horizontal da banda diagonal de Broca. Algumas regiões do cérebro apresentam densidade moderada desse

receptor como neocórtex, núcleo basal da amígdala, hipotálamo medial e núcleo do trato solitário; enquanto outras, como o tálamo e o tronco encefálico apresentam baixa densidade do receptor (SvíZenská et al., 2008).

Os receptores CB1 estão associados, em sua maioria, a terminais pré-sinápticos liberadores de GABA (Katona et al., 1999; Tsou et al., 1998) e glutamato (Alger, 2002) que, quando ativados, levam a inibição da liberação de neurotransmissores por esses neurônios; em outras palavras, participam de um mecanismo de feedback negativo da transmissão de informação sináptica (Laris et al. 2010; Kreitzer et al., 2001). Alterações cognitivas decorrentes do uso de cannabis parecem relacionar-se com localização de receptores CB1 no sistema nervoso. Alterações na memória, por exemplo, seriam resultantes da alta concentração de receptores do tipo CB1 no hipocampo (Nestor et al., 2008). Alterações fisiológicas em regiões com densidade moderada desses receptores, como amígdala, também foram observadas. A ativação da amígdala face à apresentação de estímulos ameaçadores (raiva e medo) correlaciona-se de maneira inversa com o uso de cannabis (Cornelius et al., 2010), indicando um efeito inibitório da substância.

Os estudos que investigam os efeitos do uso de cannabis dividem-se, principalmente, em dois tipos: estudo dos efeitos agudos, em que o voluntário encontra-se sob efeito da substância durante a realização dos testes, e estudo dos efeitos crônicos, que buscam a investigação dos efeitos do uso da substância a longo prazo. Nesse último tipo de estudo, o

período mínimo de abstinência da droga é da ordem de 24 horas. A utilização de períodos maiores de abstinência, embora garanta maior eliminação de metabólitos – e portanto se aproxime mais de uma investigação das alterações crônicas – pode aumentar o número de variáveis de confusão. Alterações cognitivas e emocionais podem, por exemplo, ser decorrentes da privação de sono (van der Helm et al., 2010) ou mesmo de algumas fases do sono (Lara-Carrasco et al., 2009), já que há evidências de que a interrupção abrupta do uso de cannabis leva a uma piora progressiva na qualidade do sono, analisada por 2 semanas após a suspensão do uso (Bolla et al., 2010).

As alterações decorrentes do uso crônico de cannabis parecem depender da idade de início do seu uso. Em um estudo epidemiológico envolvendo 17 países, De Graaf et al. (2010) encontraram uma modesta, mas estatisticamente significativa, associação entre uso de cannabis antes dos 17 anos e desenvolvimento posterior de depressão. A exposição crônica de ratos jovens a canabinoides resulta em aumento de ansiedade e disfunções persistentes de memória; o mesmo não foi observado em ratos adultos (O'Shea et al., 2004). Fatores comportamentais, hormonais e o próprio desenvolvimento neuronal subjazem essas diferenças de sensibilidade à droga.

Metodologias de acesso a percepção emocional

O conceito de emoção apresenta diversas variantes na literatura, que diferem principalmente quanto a ênfase dada a seus elementos. A noção aqui utilizada pode ser encontrada em Brosch et al., 2013, que definem emoção como um processo focado no evento, consistente de (a) um mecanismo específico de elicitação baseado na relevância de um estímulo que (b) configura uma resposta emocional instantaneamente em diversos subsistemas do organismo, incluindo alterações motivacionais (por exemplo mudanças em tendências de ação, como aproximação versus esquiva), mudanças fisiológicas (taxa de batimento cardíaco, condutância da pele), mudanças na expressão motora (na face, voz e corpo) e mudanças no sentimento subjetivo.

A percepção emocional é a porção consciente da emoção, e vem sendo investigada a partir de duas abordagens principais: categórica e dimensional. A abordagem categórica é embasada na teoria que ao menos algumas emoções básicas podem ser identificadas de maneira discreta (Ekman, 1992, 1999). Os testes construídos segundo essa teoria trabalham, majoritariamente, com sucesso ou fracasso no reconhecimento de uma categoria. Felicidade, por exemplo, pode apresentar diferentes intensidades, sendo essas utilizadas para o acesso ao limiar de reconhecimento. Geralmente associada ao reconhecimento de emoções em faces, esta abordagem é amplamente utilizada em estudos sobre doenças de ordem emocional como ansiedade e depressão, além de outras doenças que envolvem prejuízos em aspectos da cognição social, como o autismo (Baron-Cohen et al., 1997).

Já a abordagem dimensional é construída a partir de estudos sobre semântica perceptual (Osgood, 1957), e resulta em dois eixos principais, valência (prazer, altos valores versus desprazer, baixos valores) e alerta (alerta, altos valores versus relaxado, baixos valores), utilizados na construção de um es-

paço emocional bidimensional (Russel, 1980). A utilização de eixos únicos para a delimitação de todo espectro emocional permite que sejam investigados diferentes tipos de estímulos (paisagens, faces, estímulos associados a um comportamento/droga específico), além de garantir uma comparação direta da percepção emocional eliciada por esses estímulos. Lang et al., 1988, selecionaram imagens que evocam diferentes reações emotivas objetivando a formação de um banco de fotos, o International Affective Picture System (IAPS), associado a uma metodologia de acesso à percepção criada a partir da abordagem dimensional, de maneira a garantir um set de estímulos visuais normatizados para investigações atencionais e emocionais.

Percepção emocional em usuários de Cannabis

A emoção influi em diversos processos cognitivos, dentre eles percepção, atenção, memória e tomada de decisão (Brosch et al., 2013). Embora a literatura esteja repleta de estudos sobre o efeito do uso de cannabis na atenção, memória operacional e funções executivas (Chang et al., 2006; Jager et al., 2006; Kanayama et al., 2004, Solowij et al., 2002), aprendizagem associativa (Nestor et al., 2008) e decisão (Rogers et al., 2007; Whitlow et al., 2004), ainda há poucos estudos sobre o efeito dessa substância na percepção emocional, especificamente, e emoção como um todo.

Fusar-Poli et al. (2009) compararam, em um estudo intra-sujeito, os efeitos da administração de THC, CBD e placebo na identificação de faces expressando duas intensidades diferentes de medo, em pessoas com menos de 15 exposições à cannabis ao longo da vida. Foi verificado, através de Imageamento Funcional por Ressonância Magnética (do inglês, functional Magnetic Resonance Imaging, ou fMRI) que a administração prévia de THC e CBD alteram a ativação neural, durante a identificação das faces, quando comparados ao placebo. O uso de cannabidiol resultou em uma redução nas flutuações da Resposta de Condutância da Pele (do inglês, Skin Conductance Resposnse ou SCR), e em menores níveis de ativação da amígdala e do córtex cingulado anterior e posterior durante a apresentação de estímulos expressando medo intenso, consistente com as evidências de efeito ansiolítico (relaxante) dessa substância. Já o uso de THC levou a um padrão de ativação diferenciado em diversas áreas frontais e parietais e gerou um aumento das flutuações e amplitudes de SCR, tendo sido associado com o aumento da ansiedade acessada através do "State-Trait Anxiety Inventory" (STAI).

Phan et al. (2008) investigaram o padrão de ativação neural usando fMRI durante a observação de expressões faciais de felicidade, raiva e medo, por meio do "Emotional Face Processing Task" (EFPT), concomitante à administração de THC. Os autores não encontraram diferenças na acurácia de reconhecimento e no tempo de reação em usuários moderados de cannabis (com média de uso de 2 vezes por mês) em relação a não usuários, embora a reatividade da amígdala a esses estímulos tenha sido menor no grupo de usuários. Ballard et al. (2012) analisaram a identificação de emoção em faces (EFPT) e avaliação de imagens (IAPS) em usuários ocasionais de cannabis, sob efeito de duas doses diferentes de THC. Foi verificado menor acurácia na identificação de estímulos ameaçadores (medo e raiva) mas não fe-

licidade e tristeza, e uma tendência a menor valência (maior desprazer) e alerta apenas nas imagens neutras sob efeito da menor dose da substância. As alterações perceptivas relativas a estímulos ameaçadores foram maiores com o aumento da dose e da intensidade do estímulo.

A percepção de expressões faciais também foi estudada na ausência de consumo de cannabis. Em um estudo utilizando imagens dinâmicas (Dynamic Emotional Expression Recognition Task, DEER-T) de faces expressando felicidade, tristeza e raiva, Platt et al. (2010) observaram que usuários regulares de cannabis (com média de uso de 27.29 dias por mês), requisitados a não fumar no dia do experimento, levaram mais tempo para identificar o conteúdo afetivo das imagens em comparação com não usuários. Houve, ainda, uma tendência em atribuir tristeza a faces ambíguas no grupo de usuários. Nenhuma diferença foi encontrada quanto ao tempo de identificação de imagens estáticas (Mind in the eyes task), ou quanto à acurácia em ambos os testes.

Gruber et al. (2009) analisando a identificação de faces expressando raiva ou felicidade de maneira encoberta, concluíram que o padrão de processamento de emoções é alterado em usuários regulares de cannabis (com média de 25,6 cigarros de maconha por semana e tempo requisitado de abstinência de no mínimo 12 h) quando comparado a não usuários. Usuários crônicos apresentaram menor atividade na amígdala e no córtex cingulado anterior durante a observação de raiva encoberta quando comparados a não usuários. Já a observação de felicidade encoberta levou a uma maior e mais difusa ativação do cingulado por parte dos usuários crônicos com, novamente, menor ativação da amígdala. A ativação da amígdala em usuários de cannabis com diagnóstico de depressão foi investigada por Cornelius et al. (2010) em 6 voluntários, antes e depois da participação desses em um programa para redução de uso da droga, com duração de 12 semanas. Ao fim do programa, a ativação da amígdala durante a realização de tarefa que continha estímulos estressores (faces demonstrando raiva ou medo) aumentou naqueles que haviam reduzido o consumo da substância e diminuiu no voluntário cujo consumo aumentou. Apesar do número reduzido de participantes os autores concluíram que a ativação da amígdala correlaciona-se de maneira inversa ao consumo de cannabis.

O reconhecimento de emoções foi estudado por Fernández-Serrano et al. (2010). Ao comparar não usuários de droga e poliusuários (usuários de diversas drogas, incluindo cannabis, cocaína, heroína, álcool, êxtase, MDMA, anfetaminas e benzodiazepinas) com média de abstinência de 33 semanas, quanto ao reconhecimento de seis emoções básicas em expressões faciais por meio do Ekman Faces Test (EFT) os autores concluíram não haver diferenças entre os grupos. Somaini et al. (2011) investigaram a percepção emocional a imagens neutras e de baixa valência provenientes do IAPS (International Affective Picture System), em usuários crônicos, usuários abstinentes e controles. O consumo médio apresentado pelos usuários (crônicos e abstinentes) era de 2 a 3 cigarros de cannabis por dia, sendo 8 anos o tempo médio de uso (mínimo 3, máximo 14). O grupo de usuários crônicos foi requisitado a permanecer 12 horas sem o consumo da droga enquanto o grupo abstinente teve de permanecer por

6 meses sem o consumo da substância. O grupo de usuários crônicos relatou maior valência (menor desprazer) e menor alerta durante a observação de estímulos de baixa valência quando comparado ao grupo controle, o que foi entendido como uma dessensibilização aos estímulos. O grupo abstinente apresentou recuperação parcial da percepção emocional, relatando alerta equivalente ao dos controles, porém valência intermediária entre os grupos. Estímulos neutros foram avaliados como mais desprazerosos por usuários, tendência congruente com os valores basais de cortisol e ACTH mais altos, e com a menor elevação dos índices após a visualização de imagens negativas quando comparados ao grupo controle, um indício de alteração do eixo HPA em usuários de cannabis.

Bhattacharyya et al. (2010) conduziram uma análise dos efeitos da administração de CBD, THC e placebo via oral durante a realização de tarefas diversificadas, que envolviam memória verbal, inibição de resposta, visualização de faces demonstrando medo, estimulação visual e auditiva. O padrão de atividade cerebral sob influência de cada uma das substâncias foi diferente, havendo diversas regiões em que as substâncias atuaram de maneira antagônica. O THC levou a um aumento da atividade da amígdala durante a observação de faces expressando medo enquanto a mesma tarefa, sob efeito de CBD, resultou em uma redução da ativação desta área. Os autores verificaram ainda que a administração prévia de CBD foi capaz de evitar a indução de efeitos psicóticos induzidos por THC em pacientes saudáveis.

Uso de Cannabis e Psicopatologia

Dentre os fatores que podem influenciar o aparecimento da esquizofrenia em pessoas propensas à doença está o uso de cannabis (Zammit et al., 2002). A diminuição na espessura de regiões corticais, usualmente relatada na doença, é mais pronunciada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, no córtex cingulado anterior esquerdo e no lobo occipital esquerdo, regiões ricas em CB1, em pacientes que fizeram uso de cannabis (Rais et al., 2010). O afinamento de tais regiões está ligado a uma piora nos sintomas negativos (falta de motivação, dificuldades na fala e alterações no comportamento afetivo).

A relação entre o uso de cannabis e o aumento da incidência de depressão vem sendo apontada tanto em seres humanos (Green e Ritter, 2000; Rey et al., 2002; Patton et al., 2002) quanto em outros animais (Rubino et al., 2008). A relação da cannabis com essas doenças pode ser decorrente, dentre outros fatores, de interfaces entre os sistemas ativados pela cannabis e os sistemas relacionados a processamentos emocionais (Linszen e Amelvoort, 2007; Moreira e Lutz, 2008). Bambico et al. (2010) demonstraram que ratos expostos a um agonista do CB1 durante a adolescência exibem atenuação da via serotoninérgica e a ampliação da via noradrenérgica resultando em anomalias na reatividade emocional relacionadas a comportamentos depressivos e/ou ansiosos.

Buckner e Schmidt (2009) observaram através de uma análise de regressão linear hierárquica que, entre outras doenças do humor, somente a presença de desordem de ansiedade social correlaciona-se com o uso de cannabis, sendo os motivos/expectativas do uso da substância no grupo ainda

alvo de discussão. Uma correlação entre ansiedade social e uso de cannabis também foi encontrada nos 3 esquisotipos analisados por Najolia (2012). Existem evidências, ainda, de uma associação entre o uso de cannabis e o aumento da prevalência de desordens de ansiedade (Crippa et al., 2009) e de uma maior frequência de uso da substância entre pessoas com vulnerabilidade à ansiedade (seja através de uma maior tendência a sentir ansiedade ou de ser afetado negativamente por ela), sendo o uso da cannabis associado ao enfrentamento de situações (Bonn-Miller et al., 2008). Johnson et al., 2010, observaram que pessoas com vulnerabilidade à ansiedade fazem uso de cannabis como uma estratégia de enfrentamento de estímulos estressores. Thornton et al., 2012, sugerem que o principal motivo para o uso de cannabis em pacientes com sintomas psicóticos ou depressivos é o aumento de prazer, sendo o enfrentamento estímulos estressores delegada ao cigarro e ao álcool respectivamente.

Discussão

Estudos sobre alterações emocionais e cognitivas em usuários de cannabis devem levar em consideração a idade de início do uso regular da substância (O'Shea et al., 2004; Rubino et al., 2009) e também o tempo de uso (Solowij et al., 2002), pois os resultados descritos até o momento diferem dramaticamente em função dessas características. Outro aspecto usualmente não considerado nos estudos refere-se ao número crescente de variedades de cannabis existentes no mercado, que apresentam as mais diversas concentrações de CBD e THC, além de variações quanto a composição de canabinóides secundários. Os estudos de Hayakawa et al. (2008), Malone et al. (2009) e Bhattacharyya et al. (2010) evidenciam o quão difícil é estabelecer um quadro dos efeitos do uso de cannabis já que CBD e THC podem apresentar efeitos divergentes dependendo da dose administrada e da região observada.

Há evidências de alterações no padrão de ativação de diversas áreas encefálicas durante a observação e reconhecimento de expressões emocionais faciais em usuários de cannabis quando comparados a não-usuários, sendo uma das tendências consistente ao longo dos estudos a menor ativação da amígdala (Phan et al., 2008; Gruber et al., 2009; Cornelius et al., 2010). A diminuição na ativação dessa estrutura pode resultar em uma percepção de menor intensidade da emoção apresentada (Blair et al., 1999) e poderia ser o motivo pelo qual emoções ameaçadoras mais intensas levam a maiores alterações perceptuais (Ballard et al. 2012; Bhattacharyya et al. 2010; Fusar-Poli et al., 2009), já que uma maior ativação da amígdala, não apresentada por usuários, poderia ser fundamental na formação do padrão de ativação neural necessário para a plena identificação do estímulo.

A análise das alterações na atividade cortical em tarefa de atenção visual levou Chang et al (2006) a proporem que o uso de cannabis leva a uma reorganização da atividade cerebral em usuários crônicos, sendo a redução na atividade de certas áreas compensada por maior atividade de outras, sem prejuízo para o desempenho na tarefa. A criação de um quadro dos efeitos psicotrópicos da substância depende, portanto, de estudos que permitam verificar se as alterações fisiológicas encontradas são significativas a nível comporta-

mental. Usuários de cannabis requerem maior tempo para a identificação de emoções em faces (Platt et al., 2010), sem, no entanto, exibirem alterações quanto a acurácia durante a observação de imagens estáticas (Fernández-Serrano et al., 2010; Platt et al., 2010) e dinâmicas (Platt et al., 2010). A dessensibilização a estímulos estressores encontrada por Somaini et al., 2011, é uma forte evidência de que as alterações cognitivas podem sim ser observadas a nível comportamental. Uma possível explicação para a dificuldade na observação de alterações neste nível é que a maioria dos estudos utilizou testes que avaliavam a capacidade de reconhecimento de emoções. Como esses testes são usualmente associados a respostas categóricas, o acesso a percepção do voluntário perde em sensibilidade quando comparado a metodologias que permitem uma resposta dimensional, como a utilizada por Somaini et al.; 2011, e Ballard et al., 2012. As alterações verificadas estão restritas às porções inferiores dos eixos dimensionais, estando portanto relacionadas a distorções na percepção de estímulos estressores mas não de estímulos prazerosos.

A dessensibilização de estímulos estressores, percebidos como menos desprazerosos e alarmantes, tem um valor evidente para o dia a dia de pacientes de diversas psicopatologias, podendo ser um fator de predisposição para a dependência da substância. A existência de uma maior probabilidade de dependência não exclui, no entanto, a possibilidade de influência da droga no desenvolvimento de tais desordens, como observado através de estudos longitudinais em ratos por O'Shea et al. (2004) e Bambico et al. (2010), principalmente quando o uso tem início durante a adolescência, período em que algumas das regiões do cérebro ainda estão em formação.

A tendência em perceber estímulos neutros como mais desprazerosos, encontrada por Phan et al., 2008; Somaini et al., 2011 e Ballard et al., 2012, pode contribuir para um aumento das situações desencadeadoras de estresse e, conseqüentemente, levar a um aumento do consumo no grupo que usa cannabis como estratégia de enfrentamento. Essa estratégia parece motivar o uso de cannabis em pacientes com vulnerabilidade a ansiedade (Johnson et al., 2010) mas é uma motivação secundária em pacientes com psicose ou depressão (Thornton et al, 2012), que relatam buscar na droga um aumento do prazer. Não há evidências de aumento no valor hedônico de estímulo prazerosos, sendo necessário mais estudos ligados a percepção desses em usuários de cannabis.

Referências

- Alger BE. 2002. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in neurobiology*, 68(4):247-286.
- Ballard ME, Bedi G, Wit H. 2012 Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on evaluation of emotional images. *J Psychopharmacol*, 26(10): 1289-1298.
- Bambico FR, Nguyen N, Katz N, Gobbi, G. 2010. Chronic exposure to cannabinoids during adolescence but not during adulthood impairs emotional behavior and monoaminergic neurotransmission. *Neurobiology of Disease*, 37(3):641-55.
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. 1997. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*,

- 38:813-822.
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. 2010. Opposite Effects of D-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35:764-774.
- Blair RJR, Morris JS, Frith, CD, Perrett DI, Dolan RJ. 1999. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122:883-893.
- Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Wang N, Funderburk FR, Allen RP, David PM, Cadet JL. 2010. Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence. *Sleep Medicine*, 11:882-889.
- Bonn-Miller MO, Zvolensky MJ, Bernstein A, Stickle TR. 2008. Marijuana coping motives interact with marijuana use frequency to predict anxious arousal, panic related catastrophic thinking, and worry among current marijuana users. *Depression and anxiety*, 25:862-873.
- Brosch T, Scherer KR, Grandjean D, Sander D. 2013. The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly*, 143:w13786.
- Buckner JD, Schmidt NB. 2009. Social anxiety disorder and marijuana use problems: the mediating role of marijuana effect expectancies. *Depression and Anxiety*, 26:864-870.
- Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. 2006. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*, 129:1096-1112.
- Cornelius JR, Aizenstein HJ, Hariri AR. 2010. Amygdala reactivity is inversely related to level of cannabis use in individuals with comorbid cannabis dependence and major depression. *Addict Behav.*, 35(6):644-646.
- Crippa JA, Zuardi AW, Santos CM, Bhattacharyya S, Atakan A, McGuire P, Fusar-Poli P. 2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, 24:515-523.
- De Graaf R, Radovanovic M, Laar M, Fairman B, Degenhardt L, Aguilar-Gaxiola, S, Bruffaerts R, Girolamo G, Fayyad J, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kostychenko S, Le' pine JP, Matschinger H, Mora MEM, Neumark Y, Ormel J, Posada-Villa J, Stein DJ, Tachimori H, Wells JE, Anthony JC. 2010 Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence From the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology*, 172(2):149-159.
- Ekman P. 1992 Are there basic emotions? *Psychological Review*, 99(3):550-553.
- Ekman P. 1999 Basic emotions. In T. Dalgleish and M. Power (Eds.). *Handbook of Cognition and Emotion*. Sussex, U.K.: John Wiley & Sons, Ltd.
- Fernández-Serrano MJ, Lozano O, Pérez-García M, Verdejo-García A. 2010. Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 109:57-64.
- Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. 2009. Distinct Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Archives of General Psychiatry*, 66(1):95-105.
- Green BE, Ritter C. 2000. Marijuana use and depression. *Journal of Health Social Behavior*, 41:40-49.
- Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. 2009. Altered affective response in marijuana smokers: An FMRI study. *Drug and Alcohol Dependence*, 105:139-153.
- Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, Sano K, Irie K, Orito K, Egawa T, Kitamura Y, Uchida N, Nishimura R, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M. 2008. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain research*, 1188:157-164.
- van der Helm E, Gujar N, Walker MP. 2010. Sleep Deprivation Impairs the Accurate Recognition of Human Emotions. *SLEEP*, 33:335-342.
- Iuvone T, Esposito G, Filippis D, Scuderi C, Steardo L. 2009. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 15:65-75.
- Jager G, Rene S, Kahn RS, Brink WVD, Ree JMV, Ramsey NE. 2006. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*, 185:358-368.
- Johnson K, Mullin JL, Erin C, Marshall, Bonn-Miller MO, Zvolensky M. 2010 Exploring the mediational role of coping motives for marijuana use in terms of the relation between anxiety sensitivity and marijuana dependence. *Am J Addict.*, 19(3): 277-282.
- Jungerman FS, Menezes PR, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R, Laranjeira R. 2010. Prevalence of cannabis use in Brazil: Data from the I Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). *Addictive Behaviors*, 35:190-193.
- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. 2004. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176:239-247.
- Katona I, Sperlách B, Sík A, Kafalvi A, Vizi WS, Mackie K, Freund TF. 1999. Presynaptically Located CB1 Cannabinoid Receptors Regulate GABA Release from Axon Terminals of Specific Hippocampal Interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 19(11):4544-4558.
- Kreitzer AC, Carter AG, Regehr WG. 2001. Retrograde Inhibition of Presynaptic Calcium Influx by Endogenous Cannabinoids at Excitatory Synapses onto Purkinje Cell. *Neuron*, 29:717-727.
- Laaris N, Good CH, Lupica CR. 2010. Δ^9 -tetrahydrocannabinol is a full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 59(1-2):121-127.
- Lang PJ, Ghman A, Vaitl D. 1988 The international affective picture system [photographic slides]. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lara-Carrasco J, Nielsen TA, Solomonova E, Levrier K, Popova A. 2009 Overnight emotional adaptation to negative stimuli is altered by REM sleep deprivation and is correlated with intervening dream emotions. *J Sleep Res*, 18:178-87.
- Linszen D, Amelsoort TV. 2007. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Current Opinion in Psychiatry*, 20:116-120.
- Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. 2009. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93:91-96.
- Moreira FA, Lutz B. 2008. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addiction Biology*, 13:196-212.
- Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. 2005. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in Neurobiology*, 75:143-160.
- Najolia GM, Buckner JD, Cohen AS. 2012. Cannabis use and

- schizotypy: The role of social anxiety and other negative affective states. *Psychiatry Research*, 200:660–668.
- Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R. 2008. Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage*, 40:1328–1339.
- Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil. Disponível em: <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php> acesso em: 20/10/2010.
- O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. 2004. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *Journal of Psychopharmacology*, 18(4):502–508.
- Osgood CE, Suci G, Tannenbaum P. 1957. *The measurement of meaning*. Urbana, IL: University of Illinois Press.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. 2002. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British Medical Journal*, 325:1195–1198.
- Phan LK, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A, Wit H. 2008. Cannabinoid Modulation of Amygdala Reactivity to Social Signals of Threat in Humans. *Journal of Neuroscience*, 28(10):2313–2319.
- Platt B, Kamboj S, Morgan CJA, Curran HV. 2010. Processing dynamic facial affect in frequent cannabis-users: Evidence of deficits in the speed of identifying emotional expressions. *Drug and Alcohol Dependence*, 112: 27–32.
- Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff HE, Kahn RS. 2010. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 20:855–865.
- Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. 2002. Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *British Journal of Psychiatry*, 180:216–221.
- Rogers RD, Wakeley J, Robson PJ, Bhagwagar Z, Makela P. 2007. The effects of low doses of delta-9 tetrahydrocannabinol on reinforcement processing in the risky decision-making of young healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 32(2):417–28.
- Rubino T, Realini N, Braida D, Guidi S, Capurro V, Vigano D, Guidali C, Pinter M, Sala M, Bartesaghi R, Parolaro D. 2009. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 19:763–772.
- Rubino T, Vigano D, Realini N, Guidali C, Braida D, Capurro V, Castiglioni C, Cherubino F, Romualdi P, Candeletti S, Sala M, Parolaro D. 2008. Chronic Delta-9-Tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*, 33: 2760–2771.
- Russell JA. 1980. A circumplex model of affect. *Journal of personality and social psychology*, 39:1161–1178.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. 2002. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287:1123–1131.
- Somaini L, Manfredini M, Amore M, Zaimovic A, Raggi MA, Leonardi C, Gerra ML, Donnini C, Gerra G. 2011. Psychobiological responses to unpleasant emotions in cannabis users. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262(1):47–57.
- Sviženská I, Dubový P, Šulcová A. 2008. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90:501–511.
- Thornton LK, Baker AL, Lewin TJ, Kay-Lambkin FJ, Kavanagh D, Richmond R, Kelly B, Johnstone MP. 2012. Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addictive Behaviors*, 37(4): 427–434.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. 1998. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2):393–411.
- Whitlow CT, Liquori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, Laurienti PJ, Porrino LJ. 2004. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend*, 76(1):107–11.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325:1199–1201.