



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

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



ARTICLE

The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature

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

¹ Neurosciences Post-Graduation Program, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

² Pharmacology Department, Biological Sciences Institute, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

³ Internal Medicine Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

⁴ Morphology Department, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

⁵ Instituto Raul Soares, Hospital Foundation of the State of Minas Gerais (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, FHEMIG), Brazil

DESCRIPTORS

Schizophrenia;
Cannabis;
Endocannabinoids;
Antipsychotics.

Abstract

Objective: Schizophrenia is a psychiatric disorder whose mechanisms have remained only partially elucidated. The current proposals regarding its biological basis, such as the dopaminergic hypothesis, do not fully explain the diversity of its symptoms, indicating that other processes may be involved. This paper aims to review evidence supporting the involvement of the endocannabinoid system (ECS), a neurotransmitter group that is the target of *Cannabis sativa* compounds, in this disorder. **Methods:** A systematic review of original papers, published in English, indexed in PubMed up to April, 2012. **Results:** Most studies employed genetics and histological, neuroimaging or neurochemical methods - either *in vivo* or *post-mortem* - to investigate whether components of the ECS are compromised in patients. Overall, the data show changes in cannabinoid receptors in certain brain regions as well as altered levels in endocannabinoid levels in cerebrospinal fluid and/or blood. **Conclusions:** Although a dysfunction of the ECS has been described, results are not entirely consistent across studies. Further data are warrant to better define a role of this system in schizophrenia.

Corresponding author: João V. Salgado. Av. Antônio Carlos 6627, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil. Phone: (+55 31) 3409 2545.
E-mail: jvisal@gmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

doi:10.1016/j.rbp.2012.07.003

Introduction

Schizophrenia is a major psychiatric disorder consisting of a diversity of clinical features, which have been grouped as positive, negative and cognitive symptoms.^{1,2} The pharmacological approach for its treatment is quite limited and consists mainly of antipsychotic compounds, which are not effective in all the dimensions of this disorder. Almost all of these drugs share a common mechanism of action, which is the antagonism of dopamine receptors.³

The biological basis of schizophrenia has been extensively studied and discussed. Based on the mechanisms of antipsychotic medications and other pieces of evidence, the prevalent view is that its symptoms could result from a dysfunction in the dopaminergic neurotransmission, the so called dopaminergic hypothesis.^{4,5} There are, however, clear limitations for this hypothesis, as it does not properly explain the complexity of symptoms and its clinical heterogeneity. Apart from dopamine, there are other neurotransmitters that are also in focus, such as serotonin and glutamate.^{6,7}

More recently, there has been investigation as to whether the endocannabinoid system (ECS) might be involved in schizophrenia. This neurotransmitter system is named after the herb *Cannabis sativa* ("marijuana"), known as one of the most consumed drugs of abuse. Its main active compound is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the prototype of a class of compounds called cannabinoids. Other major natural cannabinoids are cannabidiol (CBD) and cannabinol. The ECS comprises the receptors for the cannabinoids, thus termed cannabinoid type-1 and type-2 receptors (CB1-R and CB2-R); their endogenous ligands, such as arachydonoyl ethanolamide (AEA, also known as anandamide), 2-arachydonoyl glycerol (2-AG), palmitoyl ethanolamide (PEA) and oleoyl ethanolamida (OEA), collectively termed endocannabinoids (eCBs); and the enzymes responsible for their synthesis and catabolism. Anandamide and 2-AG are metabolized by the enzymes fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacyl glycerol lipase (MAGL), respectively.^{8,9} A schematic view of the proposed functioning of the ECS is depicted in Figure 1.

The chronic use of *cannabis* has been pointed as a possible factor leading to psychosis, more specifically schizophrenia. Other comprehensive reviews have focused on this possible link.^{10,11,12} The aim of the present paper is to review the literature addressing a putative role of the ECS in the pathophysiology of schizophrenia.

Method

A search in PubMed database was performed with the terms: "genetic", "central nervous system", "cerebrospinal fluid" (CSF), "serum", "plasma", "blood", "neuroimaging", "PET scan", "fMRI", "post-mortem", individually crossed with "endocannabinoid system", "endocannabinoids", "anandamide", "2-AG", "2-arachidonoyl-glycerol", "cannabinoid receptors", "CNR1", "CB1R", "cannabinoid receptor 2", "CNR2", "CB2R" and "schizophrenia".

The inclusion criteria were: original papers; English language; studying changes of the ECS in schizophrenia (genetic variations in the components of the ECS, changes in cannabinoid receptors in the brain and changes in eCB levels in liquor or blood). Abstracts from scientific meetings were

also included. There was no limit for the year of publication, and the search included papers until April, 2012.

The search retrieved 90 articles, from which 22 were included. An Additional 9 articles were included based on references from these articles, totalling 31 articles on which the review was based. The remaining 68 articles were excluded for the following reasons: review papers (n = 19); studies with new radioligands for the cannabinoid receptor (n = 15); studies in animals (n = 7); studies investigating the effects of *cannabis* in healthy volunteers or schizophrenic patients (n = 10); studies evaluating the link between *Cannabis sativa* use and schizophrenia (n = 3); studies evaluating other outcomes from therapeutic interventions (n = 2); case report (n = 1); comment on an original paper (n = 1); and studies focusing on other disorders and conditions (n = 10).

Results

The studies were divided according to three main strategies to approach the ECS in schizophrenia: investigation of polymorphisms, detection of cannabinoid receptors in brain regions and measurement of eCB levels in CSF or blood.

Genetic variations in the components of the ECS

Genetic variations related to the components of the ECS have been investigated in several studies. Most of them focused on the relationship between polymorphisms of the CNR1 gene, which encodes for CB1-R, and schizophrenia. This gene is located in the 6q14-q15 chromosomal region, which has been identified as a locus for schizophrenia susceptibility.¹³

The first studies evaluating the relationship between CNR1 variations and schizophrenia obtained negative results (Table 1). Tsai *et al.*¹⁴ did not find any link between the (AAT)_n triple repeat (AL136096) polymorphism and

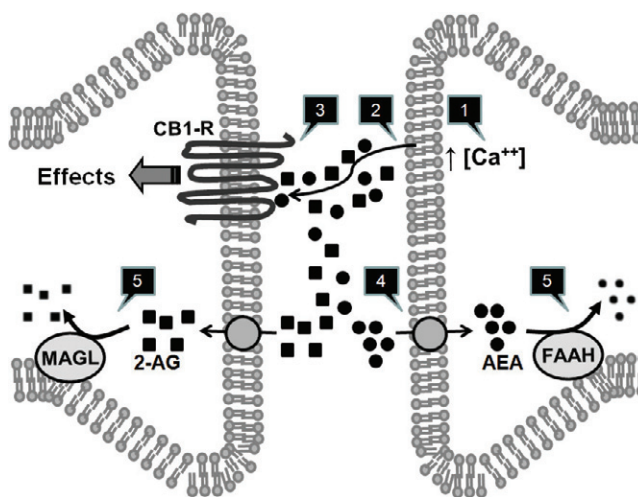


Figure 1 A simplified view of the endocannabinoid system, its main components and mechanisms.

Endocannabinoids (eCBs), anandamide (arachidonoyl ethanolamide, AEA) and 2-arachydonoyl glycerol (2-AG) are synthesized from the membrane of post-synaptic neurons after calcium influx [1]. They diffuse to the synaptic cleft [2] and exert their effect mainly through the CB1 receptor at pre-synaptic terminals [3]. eCBs action are limited by uptake processes [4] to post- or pre-synaptic neurons for AEA and 2-AG, respectively. AEA is broken down to by an enzyme called fatty acid amide hydrolase (FAAH), whereas 2-AG is metabolized by monoacyl glycerol lipase (MAGL) [5].

schizophrenia in a study comparing 127 Chinese patients with schizophrenia and 146 healthy controls. Leroy *et al.*¹⁵ evaluated a distinct polymorphism from the same gene, 1359 G/A (rs1049353). These authors also did not find any difference in the allele frequency or genotypic distribution between 102 patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and 63 controls in a French Caucasian population. Likewise, Zammit *et al.*¹⁶ did not find any relation between this same polymorphism and schizophrenia in 750 patients as compared to 688 controls in a British population. Seifert *et al.*¹⁷ evaluated the association of three polymorphisms from the CNR1 (1359 G/A (rs1049353), (AAT)_n triple repeat (AL136096) and rs6454674) with schizophrenia in 104 patients and 140 controls in a German population, but did not find differences between these groups. There was a tendency

towards a lower frequency of the (AAT)₁₀ allele in patients, although the result did not reach statistical significance, possibly due to the low sample size. Hamdani *et al.*¹⁸ also studied the 1359 G/A (rs1049353) polymorphism and, again, did not find any association with schizophrenia in 133 patients as compared to 141 controls in a French population. Despite the negative result, this work did find a higher frequency of the G allele in patients with refractory schizophrenia, which could mean that the 1359 G/A polymorphism would not be related to vulnerability for this disorder, but rather to a response to antipsychotic drugs. In addition, the differences between three other polymorphisms (rs806368, rs806379 and rs806380) were analysed between patients refractory or responsive to antipsychotic treatment, but no association was found. Finally, Morita *et al.*¹⁹ investigated a possible relationship

Table 1 Genetic variations in the components of the ECS in schizophrenia

Authors	Purpose	Design	Subjects	Polymorphisms	Results	Conclusions
Tsai <i>et al.</i> ¹⁴	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 127 patients with Scz ▪ 146 controls ▪ Chinese population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triple repeat (AAT)_n (AL136096) 	There was not a significant association between CNR1 genotypes and Scz.	Does not support the hypothesis that the triple repeat (AAT) _n polymorphism is associated with the pathophysiology of Scz.
Leroy <i>et al.</i> ¹⁵	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 102 patients with Scz or Schizoaffective disorder ▪ 63 controls ▪ French population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ There was no difference in allelic frequency or genotypic distribution between patients with Scz and controls. ▪ gg genotype was less frequent in schizophrenic patients that did not use drugs. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Does not support the hypothesis that the 1359 G/A polymorphism is associated with the pathophysiology of Scz. ▪ Suggests that CNR1 genetic variations are related to the risk to use drugs in Scz.
Ujike <i>et al.</i> ²⁰	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> 1359 G/A polymorphism: ▪ 116 patients with Scz (paranoid: 55; hebephrenic: 61) ▪ 137 controls (AAT)_n polymorphism: ▪ 242 patients with Scz (paranoid: 110; hebephrenic: 128) ▪ 296 controls ▪ Japanese population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) ▪ Triple repeat (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allelic frequency of (AAT)_n repeat was different between hebephrenics and controls (higher frequency of (AAT)₉ allele and lower of (AAT)₁₇ allele). ▪ Genotypic distribution of 1359 G/A did not differ between patients and controls. 	Supports the hypothesis that the triple repeat (AAT) _n polymorphism, but not the 1359 G/A polymorphism, is associated with the pathophysiology of hebephrenic Scz.
Morita <i>et al.</i> ¹⁹	Assess the involvement of FAAH gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 260 patients with Scz (paranoid: 127; hebephrenic: 127; not classified: 6) ▪ 63 controls ▪ Japanese population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pro129Thr (rs324420) 	There was no difference in allelic frequency or genotypic distribution between patients with Scz and controls (regardless the disorder subtype).	Does not support the hypothesis that the Pro129Thr polymorphism is associated with the pathophysiology of Scz.



Martínez-Gras <i>et al.</i> ²¹	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 113 patients with Scz ▪ 111 controls ▪ Spanish population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triple repeat (AAT)_n (AL136096) 	Allelic frequency of (AAT) _n repeat was different between patients and controls (lower frequency of the allele 4 - (AAT) ₁₀).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supports the hypothesis that the triple repeat (AAT)_n polymorphism is associated with the pathophysiology of Scz. ▪ Allele 4 could be the protective variant for Scz of the CNR1 gene.
Zammit <i>et al.</i> ¹⁶	Assess the involvement of CNR1 and CHRNA7 genes in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 750 patients with Scz ▪ 688 controls ▪ British population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) 	Genotypic distribution of 1359 G/A did not differ between patients and controls.	Does not support the hypothesis that the 1359 G/A polymorphism is associated with the pathophysiology of Scz.
Seifert <i>et al.</i> ¹⁷	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 104 patients with Scz ▪ 140 controls ▪ German population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) ▪ Triple repeat (AAT)_n (AL136096) ▪ rs6454674 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allelic frequency of (AAT)₁₀ was lower in Scz patients than in controls, but it was not statistically significant. ▪ There was no difference in allelic frequency of 1359 G/A (rs1049353) and rs6454674 polymorphisms between patients and controls. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Does not support the hypothesis that the 1359 G/A (rs1049353) and rs6454674 polymorphisms are associated with the pathophysiology of Scz. ▪ There was a tendency of lower frequency of the (AAT)₁₀ allele in Scz, maybe not confirmed due to the small sample size.
Chavarría-Siles <i>et al.</i> ²²	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz.	Family-based genetic association analyses.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 66 patients with hebephrenic Scz ▪ 244 patients with Scz (broad phenotype) ▪ Costa Rican population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triple repeat (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ There was an association between the triple repeat (AAT)_n polymorphism and patients with hebephrenic Scz (lower frequency of the allele 4 - (AAT)₁₀). ▪ There was no association between the polymorphism and patients with Scz (broad phenotype). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supports the hypothesis that the triple repeat (AAT)_n polymorphism is associated with the pathophysiology of hebephrenic Scz. ▪ Supports the hypothesis that different genetic and pathophysiological mechanisms can relate to different subtypes of Scz.
Hamdani <i>et al.</i> ¹⁸	Assess the involvement of CNR1 gene in the pathogenesis of Scz and in the APs response.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 133 patients with Scz on atypical APs (responders: 74; non-responders: 59) ▪ 141 controls ▪ French population 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) ▪ rs806368 ▪ rs806379 ▪ rs806380 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ There was no difference in allelic and genotypic frequencies of 1359 G/A (rs1049353) polymorphism between patients and controls. ▪ The allelic frequency of the G allele of 1359 G/A (rs1049353) polymorphism was higher in non-responders Scz patients. 	1359 G/A (rs1049353) polymorphism would not be related to vulnerability to Scz, but to atypical antipsychotic response.

					<ul style="list-style-type: none"> There was no difference in allelic and genotypic frequencies of rs806368, rs806379 and rs806380 polymorphisms between responders and non-responders. 	
Tiwari <i>et al.</i> ²³	Assess the involvement of CNR1 gene in the AP-induced weight gain in Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> 183 patients with Scz or Schizoaffective disorder on antipsychotic treatment European (n=117) and African (n=55) ancestry population 	<ul style="list-style-type: none"> rs806368 rs12720071 rs1049353 rs806369 rs806370 rs806374 rs806375 rs806377 rs806378 rs2023239 rs806380 rs806381 rs7752758 rs12528858 rs12205430 rs6914429 rs2180619 rs754387 rs9450902 rs10485170 	Allelic frequency of rs806378 polymorphism (T allele) was higher in European Scz patients that gain more weight on atypical APs (clozapine or olanzapine).	Supports the hypothesis that the rs806378 polymorphism relates to atypical AP-induced weight gain.
Ishiguro <i>et al.</i> ²⁵	Assess the involvement of CNR2 gene in the pathogenesis of Scz.	Genetic association study.	<ul style="list-style-type: none"> 1920 patients with Scz 1920 controls Japanese population 	<ul style="list-style-type: none"> rs9424339 rs2502959 rs2501432 (R63Q) rs2229579 (H316T) rs12744386 	Allelic frequencies of rs12744386 and rs2501432 (R63Q) polymorphisms were higher in Scz patients.	Supports the hypothesis that the rs12744386 and rs2501432 (R63Q) polymorphisms of the CNR2 gene are associated with the pathophysiology of Scz.
Ho <i>et al.</i> ²⁴	Assess interactions between CNR1 gene polymorphisms, <i>cannabis</i> use, cerebral volume and cognitive function in Scz.	Cross-sectional with neuroimaging (MRI) and cognitive battery.	<ul style="list-style-type: none"> 52 patients with Scz or Schizoaffective disorder with <i>cannabis</i> abuse/dependence. 183 patients with Scz or Schizoaffective disorder without <i>cannabis</i> abuse/dependence. 	<ul style="list-style-type: none"> rs806365 rs806366 rs806368 rs806374 rs806375 rs806376 rs806380 rs7766029 rs12720071 rs1049353 (1359 G/A) rs6454672 rs9450898 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Cannabis</i> users had smaller WM frontotemporal volumes than non-users. Allelic frequencies did not differ between users and non-users. rs12720071 (G allele) carriers had smaller frontotemporal WM volumes than A allele carriers. <i>Cannabis</i> users had even smaller parietal WM volumes. rs7766029 (C allele) had smaller parietotemporal than the T allele 	<ul style="list-style-type: none"> Suggests that <i>cannabis</i> use associated with specific CNR1 genotypes can contribute to WM alterations and cognitive deficits in a subgroup of Scz patients. Supports the hypothesis that genetic and environmental influences work together to determine the phenotypic expression in Scz.

carriers and rs9450898 (C allele) had smaller frontotemporal WM volumes than T allele carriers.

- rs12720071 G allele carriers had the worst processing speed/attention and problem-solving tests results.

Cannabis users had even worse results on problem solving tests.

between the Pro129Thr (rs324420) polymorphism of the FAAH gene and schizophrenia. No difference was found in a group of 260 patients with schizophrenia (127 paranoids, 127 hebephrenics and 6 not classified) as compared to 63 controls in a Japanese population, regardless of the disorder subtype.

Contrasting these negative results, other studies point to an association between variations in the CNR1 gene and schizophrenia. Ujike *et al.*²⁰ compared 242 patients (110 paranoids and 128 hebephrenics) with 296 healthy controls in a Japanese population, in relation to the (AAT)_n triple repeat polymorphism (AL136096), and found a difference in the allelic frequency in hebephrenics versus controls (higher frequency for the (AAT)₉ allele and lower for (AAT)₁₇). In the same study, another group of 116 patients and 137 controls were evaluated for differences in 1359 G/A (rs1049353) polymorphism, but no differences were found. Some of these results were replicated by Martínez-Gras *et al.*²¹ that found a lower frequency of the (AAT)₁₀ allele (allele 4) in 113 patients with schizophrenia in comparison to 111 controls in a Spanish population. Chavarría-Siles *et al.*²² compared 244 patients with schizophrenia, without subtype classification, to 66 patients of the hebephrenic subtype and did not find an association between the (AAT)_n triple repeat polymorphism (AL136096) and patients with schizophrenia in general, but, similar to Ujike *et al.*,²⁰ they observed an effect for patients of the hebephrenic subtype (lower frequency of the (AAT)₁₀ allele). These data reflect the pathophysiologic heterogeneity of schizophrenia and suggest that variations in the CNR1 gene may contribute to the pathogenesis of specific subtypes of this disorder.

Tiwari *et al.*²³ evaluated 20 polymorphisms of the CNR1 gene in 183 patients with schizophrenia or schizoaffective disorder that were on antipsychotic treatment and found higher allelic frequency (allele T) of the rs806378 polymorphism on those patients that gained more weight while using clozapine or olanzapine, which suggests that this genetic variation relates to susceptibility to antipsychotic-induced weight gain.

Ho *et al.*²⁴ evaluated interactions between CNR1 polymorphisms, *cannabis* use, cerebral volume and cognitive function in an interesting study. They compared 52 patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with *cannabis* abuse/dependency and 183 patients without *cannabis* use and observed smaller frontotemporal white matter (WM) volumes in those that smoked *cannabis*. Besides that, patients with rs12720071 polymorphism (G allele) had lower WM volumes

than those with the A allele. Those with the G allele that used *cannabis* had even lower WM volumes. Patients with rs7766029 (C allele) and rs9450898 (C allele) had lower WM volumes than those with the T allele. In the cognitive battery, patients with rs12720071 (G allele) had worse results on processing speed/attention and problem-solving tests. Results on problem-solving tests were even worse in those G allele carriers that smoked *cannabis*. Those results suggest that the use of *cannabis* in association with specific CNR1 genotypes can contribute to alterations in WM and cognitive deficits in a subgroup of schizophrenic patients, which favors the hypothesis that genetic and environmental factors work together to determine the phenotypic expression in schizophrenia.

Only one study focused on variations in the CNR2 gene (which encodes CB2-R) in the pathogenesis of schizophrenia. Ishiguro *et al.*²⁵ evaluated differences in the allelic frequencies of five CNR2 polymorphisms (rs9424339, rs2502959, rs2501432 (R63Q), rs2229579 (H316T) and rs12744386), comparing 1920 patients with schizophrenia to 1920 controls in a Japanese population. The authors found an association of the polymorphisms rs2501432 (R63Q) and rs12744386 with the disorder. This result supports the hypothesis that variations in the CNR2 gene may participate in the pathophysiology of schizophrenia.

To summarize, most studies refer to (AAT)_n triple repeat (AL136096) and 1359 G/A (rs1049353) polymorphisms of the CNR1 gene. Among the studies evaluating the (AAT)_n triple repeat (AL136096) polymorphism, one found an association with schizophrenia,²¹ two found associations with schizophrenia of the hebephrenic subtype^{20,22} and two did not find any associations between the polymorphism and the disorder.^{14,17} Among those evaluating the 1359 G/A (rs1049353)^{15-18,20} polymorphism, no study found any association. The only study evaluating variations in the CNR2 gene²⁵ observed a relationship between two polymorphisms with schizophrenia. The polymorphisms Pro129Thr (rs324420) of the FAAH gene; rs6454674 of the CNR1 gene; as well as rs9424339, rs2502959 and rs2229579 (H316T) of the CNR2 gene did not seem to have any association with the disorder.

Changes in cannabinoid receptors in the brain

Another strategy employed by several authors to investigate the role of the ECS in the pathophysiology of schizophrenia focuses on the determination of the levels of CB1-R in certain brain regions possibly related to this disorder. This has

been performed either in *post-mortem* or *in vivo* studies. *Post-mortem* studies evaluated the density of CB1-R through three main methods: radio-ligand binding assays, immunohistochemistry or polymerase chain reaction (PCR), whereas *in vivo* studies employed neuroimaging techniques. These studies are summarized in Table 2.

The first *post-mortem* study with a radioligand was conducted by Dean *et al.*,²⁶ who investigated differences in the levels of [³H] CP-55940 binding (a CB1-R agonist) in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), caudato-putamen and hippocampus of 14 patients with schizophrenia and 14 controls. The authors detected an increase of CB1-R density in the dlPFC of the patients, a result not related to *cannabis* consumption. There was no difference in other brain regions. In addition, Dalton *et al.*²⁷ evaluated the density of CB1-R in another area of the dlPFC (area 46) with the same ligand and found an increase in the density of this receptor in patients with paranoid schizophrenia (n = 16) as compared to controls (n = 37). Zavitsanou *et al.*²⁸ focused on the anterior cingulate cortex (ACC) using the CB1-R antagonist [³H]-SR141716A in 10 patients with schizophrenia versus 10 controls,

describing an increase in CB1-R density. Newell *et al.*²⁹ also found an increase in CB1-R expression in posterior cingulate cortex (PCC), as revealed by the CB1-R agonist [³H]-CP-55940 in eight patients and eight controls. Finally, Deng *et al.*³⁰ evaluated differences in [³H]-SR141716A binding in the superior temporal gyrus (STG), a brain region proposed to be particularly involved in the auditory hallucinations. However, they did not find any difference between patients (n = 8) and controls (n = 8).

Four *post-mortem* studies employed different techniques to measure CB1-R density. Through immunohistochemistry, Koethe *et al.*³¹ did not find differences in the ACC of patients with schizophrenia in relation to their controls (n = 15 per group). However, Eggen *et al.*³² observed a reduction in CB1-R in the dlPFC (area 9), as revealed by protein and mRNA expression of 23 patients and equal number of controls. Likewise, Urigüen *et al.*³³ found reduced CB1-R protein expression (though not mRNA) in this same region in a sample of 31 young patients as compared to 33 controls. Finally, Eggen *et al.*³⁴ also evaluated CB1-R density in dlPFC, area 46, in two cohorts of patients and controls. In the first,

Table 2 Changes in central endocannabinoid receptors in schizophrenia

Authors	Purpose	Design	Subjects	Brain areas investigated	Results	Conclusions
Dean <i>et al.</i> ²⁶	Evaluate the density of CB1-R (through the level of the [³ H] CP-55940 radioligand binding, CB1 agonist) in brain areas involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using radioligand and autoradiography.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 patients with Scz ▪ 14 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dlPFC, area 9 ▪ CP ▪ Temporal lobe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Increase in the density of CB1-R in the dlPFC from subjects with Scz (independent of recent <i>cannabis</i> ingestion). ▪ No difference in the density of CB1-R in the CP and in the hippocampus when comparing patients with Scz to controls. ▪ Increase in the density of CB1-R in the CP from subjects who had recently ingested <i>cannabis</i> (independent of diagnoses). 	Favors the hypothesis that changes in ECS in the dlPFC are associated with the pathology of Scz.
Zavitsanou <i>et al.</i> ²⁸	Evaluate the density of CB1-R (through the level of the [³ H] SR141716A, radioligand binding, CB1 antagonist) in brain areas involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using radioligand and autoradiography.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 patients with Scz ▪ 10 controls 	▪ ACC	Increase in the density of CB1-R in the ACC from subjects with Scz (independent of recent <i>cannabis</i> ingestion).	Favors the hypothesis that changes in ECS in the ACC are associated with the pathology of Scz (mainly negative and cognitive symptoms).
Newell <i>et al.</i> ²⁹	Evaluate the density of CB1-R (through the level of the [³ H] CP-55940 radioligand binding, CB1 agonist) in brain areas involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using radioligand and autoradiography.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 patients with Scz ▪ 8 controls 	▪ PCC	Increase in the density of CB1-R in the PCC (superficial layers) from subjects with Scz.	Favors the hypothesis that changes in ECS in the PCC are associated with the pathology of Scz.

Deng <i>et al.</i> ³⁰	Evaluate the density of CB1-R (through the level of the [3H] SR141716A, radioligand binding, CB1 antagonist) in brain area involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using radioligand and autoradiography.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 patients with Scz ▪ 8 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ STG 	No difference in the density of CB1-R in the STG when comparing patients with to controls.	Does not favor the hypothesis that CB1-R in the STG is associated with the pathology of Scz.
Koethe <i>et al.</i> ³¹	Evaluate the density of CB1-R in brain area involved in Scz, BD and MDD.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using immunohistochemistry.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 patients with Scz ▪ 15 patients with BD ▪ 15 patients with MDD ▪ 15 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACC 	No difference in the density of CB1-R in the ACC when comparing patients with Scz to controls.	Does not favor the hypothesis that CB1-R in the ACC is associated with the pathology of Scz.
Eggen <i>et al.</i> ³²	Evaluate the density of CB1-R (protein and mRNA expression) in brain area involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using immunohistochemistry and <i>in situ</i> hybridization.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 23 patients with Scz ▪ 23 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dIPFC, area 9 	Reduction of protein and mRNA expression of CB1-R in the dIPFC (area 9) when comparing patients with Scz to controls	Favors the hypothesis that changes in ECS in the dIPFC (area 9) are associated with the pathology of Scz.
Urigüen <i>et al.</i> ³³	Evaluate the density of CB1-R, dopamine D2 receptor and adenosine A _{2A} receptor (protein and mRNA expression) in brain area involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using immunoblot and PCR.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 31 young patients with Scz that committed suicide (11 treated with atypical AP) ▪ 13 non-Scz suicide victims ▪ 33 non-suicide controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dIPFC, area 9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduction of protein expression of CB1-R in the dIPFC (area 9) when comparing patients with Scz to controls (independent of suicide). ▪ No difference in the mRNA expression of CB1-R in the dIPFC (area 9) when comparing patients with Scz to controls. 	Favors the hypothesis that changes in ECS in the dIPFC (area 9) are associated with the pathology of Scz and that the use of antipsychotic is related to CB1-R down-regulation in this area.
Wong <i>et al.</i> ³⁵	Evaluate the density of CB1-R in brain area involved in Scz.	Observational, transversal, <i>in vivo</i> neuroimaging (PET scan) with radioligand.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 patients with Scz on APs ▪ 10 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ frontal, temporal, parietal, occipital and cingulate cortex, fusiform gyrus, hippocampus, para-hippocampus, insula, putamen, caudato, globus pallidus, thalamus, cerebellum and pons. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Increase in the density of CB1-R in the pons from subjects with schizophrenia. ▪ Positive correlation between CB1-R expression and positive symptoms. Negative correlation between CB1-R expression and negative symptoms. 	Favors the hypothesis that changes in ECS are associated with the pathology of Scz.
Eggen <i>et al.</i> ³⁴	Evaluate the density of CB1-R in brain area involved in Scz.	Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using immunocytochemistry.	<p>Cohort n° 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 patients with Scz ▪ 12 controls <p>Cohort n° 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 patients with Scz ▪ 14 patients with MDD ▪ 14 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dIPFC, area 46 	<p>Cohort n° 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduction of CB1-R density in dIPFC (area 46) from subjects with Scz. <p>Cohort n° 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduction of CB1-R density in dIPFC (area 46) when comparing patients with Scz to MDD patients and controls. ▪ No difference in the density of CB1-R in the dIPFC when comparing patients MDD to controls. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favors the hypothesis that changes in ECS in the dIPFC (area 46) are associated with the pathology of Scz. ▪ CB1-R alterations are present in several dIPFC regions and would be specific (not present in MDD) of Scz.



▼						
<p>Ceccarini et al.³⁶</p>	<p>Evaluate the density of CB1-R in brain area involved in Scz.</p>	<p>Observational, transversal, <i>in vivo</i> neuroimaging (PET scan) with radioligand.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 49 patients with Scz with APs ▪ 9 patients with Scz without APs ▪ 12 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NA ▪ Insula ▪ ACC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Increase in the density of CB1-R in NA from subjects with Scz. ▪ Increase in the density of CB1-R in insula and ACC from subjects with Scz on APs. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favors the hypothesis that changes in ECS in NA, insula and ACC are associated with the pathology of Scz.
<p>Dalton et al.²⁷</p>	<p>Evaluate the density of CB1-R ([³H] CP-55940 radioligand binding and mRNA expression) in brain area involved in Scz.</p>	<p>Observational, transversal, <i>post-mortem</i> analysis of brain tissue using radioligand and autoradiography and quantitative PCR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 patients with paranoid Scz ▪ 21 patients with non-paranoid Scz ▪ 37 controls 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dlPFC, area 46 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Increase in the density of CB1-R in dlPFC (area 46) from subjects with paranoid Scz. ▪ No difference in the mRNA expression of CB1-R when comparing patients with schizophrenia to controls. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favors the hypothesis that changes in ECS in the dlPFC (area 46) are associated with the pathology of paranoid Scz.

comprising the same group from their previous study, they found reduction in CB1-R density in this brain region. In the second cohort, comprising 14 patients with schizophrenia, 14 with major depression and 14 controls, there was also a reduction in CB1-R density in schizophrenia as compared to controls, as well as to the major depression group.

Regarding *in vivo* studies, there were two investigating the levels of CB1-R in brain through neuroimaging methods. Wong *et al.*³⁵ employed PET scan to evaluate receptor expression in several brain areas (frontal, temporal, parietal, occipital and cingulate cortices; fusiform gyrus, hippocampus, insula, putamen, caudate nucleus, globus pallidus, thalamus, cerebellum and pons) of 10 patients and equal number of controls. They found a significant increase in receptor expression only in the pons. There was also a tendency in this direction in most of the other regions (except for the fusiform gyrus and the cerebellum). In addition, they found that CB1-R expression correlated directly with positive symptoms and inversely with negative. Ceccarini *et al.*³⁶ also employed PET scan to evaluate the levels of the receptor in three brain areas (nucleus accumbens, insula and ACC) of 49 patients with schizophrenia treated with antipsychotics, 9 untreated patients and 12 controls. They observed an increase in CB1-R density in the nucleus accumbens, regardless of treatment status and an increase in the insula and ACC in treated patients in relation to controls.

To summarize, studies measuring CB1-R expression in schizophrenia yield contradictory results. Five of them evaluated the dlPFC (three focusing on area 9 and two on 46). In area 9, one found an increase²⁶ and two, a decrease^{32,33} in schizophrenia. Regarding area 46, one found an increase²⁷ and other a decrease.³⁴ In the ACC, two studies observed higher CB1-R levels,^{28,36} whereas another did not find any difference between patients and controls.³¹ Otherwise, there was an increase in the PCC,²⁹ pons,³⁵ nucleus accumbens and insula.³⁶ No differences were observed in caudate-putamen, hippocampus²⁶ and STG.³⁰

Changes in endocannabinoid levels in CSF and blood

In addition to changes in the ECS in brain regions, studies described altered levels of eCBs in the CSF and blood collected from patients. The eight studies retrieved by our search are summarized in Table 3.

Four of them measured the levels of eCBs in the CSF. Leweke *et al.*³⁷ focused on the levels of AEA and PEA in 10 patients with schizophrenia and 11 controls and found increased levels of AEA in patients. In another study, Giuffrida *et al.*³⁸ measured AEA, PEA and OEA in four groups: 47 patients with untreated first episode of paranoid schizophrenia; 71 paranoid patients undergoing antipsychotic treatment (36 typical and 35 atypical); 22 patients with mood disorders and 13 patients with dementia syndrome. The levels of AEA were increased, whereas PEA was reduced in the first group of patients. Both eCBs were increased in patients under treatment with atypical antipsychotic. In patients with schizophrenia treated with typical antipsychotic, in those with mood disorders or those with dementia there were no changes in the levels of AEA as compared to controls. The levels of OEA in patients with untreated first episode of paranoid schizophrenia did not differ from controls. Noteworthy, there was a negative correlation between the levels of AEA in the CSF in patients with schizophrenia and the symptoms (as revealed by the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), suggesting that AEA may represent a modulatory response against the hyperdopaminergic state characteristic of schizophrenia.

In order to evaluate the effects of *cannabis* consumption on the levels of eCBs, in the CSF, Leweke *et al.*³⁹ measured the levels of AEA, PEA and OEA in 44 patients with schizophrenia and 81 controls, both being divided in subgroups accordingly to high or low *cannabis* consumption. The authors detected a higher level of AEA in the CSF in patients who consumed less *cannabis* as compared to those who used it frequently as well as to the controls. The levels of other eCBs were not altered. There was a negative correlation between the levels of AEA in

Table 3 Changes in endocannabinoid levels in CSF and blood in Schizophrenia

Authors	Objectives	Design	Subjects	Blood x CSF	eCBs	Intervention	Results before the intervention	Results	Conclusions
Leweke <i>et al.</i> ³⁷	Assess the hypothesis that Scz is related to ECS alterations in CSF.	eCBs quantification through gas-chromatography/mass-spectrometry.	<ul style="list-style-type: none"> 10 patients with Scz 11 controls 	CSF	<ul style="list-style-type: none"> AEA PEA 	No	N.A.	Higher AEA and PEA levels in Scz.	Supports the hypothesis that CSF ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz.
Yao <i>et al.</i> ⁴¹	Assess the hypothesis that Scz is related to ECS alterations in blood.	eCBs quantification through gas-chromatography/mass-spectrometry.	<ul style="list-style-type: none"> 17 patients with Scz FENN 20 chronic stable Scz patients (with and without APs) 20 controls 	Blood (plasma)	<ul style="list-style-type: none"> AEA 2-AG 	No	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> Higher AEA levels in patients with Scz FENN than in controls. Lower 2-AG levels in patients with Scz FENN than in chronic stable Scz patients (without APs). 2-AG levels did not differ between Scz FENN and controls. 	<ul style="list-style-type: none"> Supports the hypothesis that blood ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz. Higher AEA plasma levels in Scz appear to be independent of state change, whereas the elevated plasma 2-AG may be related to the progression of illness.
De Marchi <i>et al.</i> ⁴³	Assess the hypothesis that Scz is related to ECS alterations in blood.	eCBs quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry and mRNA through PCR.	<ul style="list-style-type: none"> 12 acute Scz patients without treatment Subgroup of 5 remitted Scz patients (post-treatment) 20 controls 	Blood	<ul style="list-style-type: none"> AEA (in all groups) FAAH, CB1-R and CB2-R mRNA (patients in acute phase and remission) 	Antipsychotic treatment (olanzapine)	Elevated AEA levels in acute Scz patients.	<ul style="list-style-type: none"> In the remitted Scz patients subgroup (post-treatment): Decrease in AEA levels Decrease in FAAH and CB2-R mRNA There was no difference in CB1-R mRNA levels. 	Supports the hypothesis that blood ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz.
Giuffrida <i>et al.</i> ³⁸	Assess the hypothesis that eCBs are altered in Scz, but not in other psychiatric disorders.	eCBs quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry.	<ul style="list-style-type: none"> 47 patients with paranoid Scz FENN 71 patients with paranoid Scz on APs (typical: 36; atypical: 35) 22 patients with affective disorders 13 patients with dementia 84 controls 	CSF and blood (serum)	<ul style="list-style-type: none"> AEA PEA OEA 	No	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> Higher AEA CSF levels PEA CSF levels in patients with Scz FENN than in controls. Higher AEA and PEA CSF levels in patients with Scz on atypical antipsychotic treatment than in controls. 	Supports the hypothesis that CSF ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz.

				<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEA CSF levels did not differ between Scz patients on typical APs, patients with affective disorders, dementia patients and controls. ▪ OEA CSF levels did not differ between patients with Scz FENN and controls. ▪ AEA blood levels did not differ between all patients groups and controls. ▪ Negative correlation between AEA CSF levels and PANSS in patients with Scz FENN. 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Increased central AEA levels would be a modulatory response to the increase of dopamine in psychosis (inhibitory feedback). 			
Leweke <i>et al.</i> ³⁹	Assess the hypothesis that the frequency of <i>cannabis</i> use alters CSF and blood AEA levels in Scz.	eCBs quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 44 patients with Scz FENN (2 subgroups: high and low-frequency <i>cannabis</i> use) ▪ 81 controls (2 subgroups: high and low-frequency <i>cannabis</i> use) 	CSF and blood (serum)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEA ▪ PEA ▪ OEA 	No	N.A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Higher AEA CSF levels in patients with low-frequency <i>cannabis</i> use than patients with high-frequency <i>cannabis</i> use and controls. ▪ AEA, PEA and OEA blood levels did not differ between patients and controls. ▪ Negative correlation between AEA CSF levels and PANSS in patients with Scz FENN. ▪ Supports the hypothesis that CSF ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz. ▪ Heavy <i>cannabis</i> use in individuals with a hyperactive ECS could down-regulate the central eCB signaling. 	
Potvin <i>et al.</i> ⁴⁴	Assess the hypothesis that quetiapine reduces drug use in Scz through ECS modulation.	Intervention study. eCBs quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 27 patients with Scz and substance use ▪ 17 controls 	Blood (plasma)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEA ▪ 2-AG ▪ PEA ▪ OEA 	Antipsychotic treatment (quetiapine)	Elevated AEA, PEA and OEA levels in Scz.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevated AEA, PEA and OEA levels remained elevated in Scz. ▪ 2-AG levels did not differ between Scz and controls. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Results do not support the hypothesis that quetiapine reduces drug use in Scz through ECS modulation.

	<ul style="list-style-type: none"> Patients improved substance use severity scores and positive, negative and depressive symptoms. 				<ul style="list-style-type: none"> Higher AEA CSF levels in patients with initial prodromal states of psychosis than in controls. AEA blood levels did not differ between patients and controls. OEA CSF and blood levels did not differ between patients and controls. Negative correlation between CSF AEA levels and PANSS (cognitive syndrome). 	<p>Results support the hypothesis that central AEA signaling would protect against psychosis development.</p>
<p>Koethe <i>et al.</i>⁴⁰</p> <p>Assess the hypothesis that the increase in CSF AEA levels is present in the initial phases of Scz.</p>	<p>eCBs quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry.</p> <ul style="list-style-type: none"> 27 patients with initial prodromal states of psychosis 81 controls 	<p>CSF and blood (serum)</p>	<ul style="list-style-type: none"> AEA OEA 	<p>No</p>	<p>N.A.</p>	
<p>Schwarz <i>et al.</i>⁴²</p> <p>Assess alterations in pFAA levels in Scz.</p>	<p>pFAA quantification through liquid-chromatography/mass-spectrometry.</p> <ul style="list-style-type: none"> 70 patients with paranoid Scz FENN 74 patients with acute paranoid Scz on APs (typical: 40; atypical: 34) 37 patients with affective disorders 59 controls 	<p>Blood (serum)</p>	<ul style="list-style-type: none"> pFAA 	<p>No</p>	<p>N.A.</p>	<p>Supports the hypothesis that ECS alterations are involved in the pathophysiology of Scz.</p>
<p>ACC: anterior cingulate cortex; AEA: anandamide; AP: antipsychotic; BD: bipolar disorder; CB1-R: CB1 receptor; CB2-R: CB2 receptor; CNR1: CB1-R gene; CHRNA7: alfa-7 nicotinic receptor; CNR2: CB2-R gene; CP: caudato-putamen; CSF: cerebro-spinal fluid; dIPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; eCB: endocannabinoid; ECS: endocannabinoid system; FAAH: fatty acid amide hydrolase; FENN: first-episode neuroleptic-naïve; MDD: major depressive disorder; MRI: magnetic resonance imaging; mRNA: messenger RNA; NA: nucleus accumbens; N.A.: not applied; OEA: oleoylethanolamide; PCC: posterior cingulate cortex; PCR: polymerase chain reaction; PEA: palmitoylethanolamide; PET: positron emission tomography; pFAA: primary fatty acid amide (oleoamide, linoleamide, heptadecenoic amide, palmitic amide and palmitoleic amide and myristic amide); Scz: schizophrénia; STG: superior temporal gyrus; WM: white matter; 2-AG: 2-acil-glycerol.</p>						

the CSF and the PANSS score, but only in the low consumption patient subgroup. The authors suggested that heavy *cannabis* use by subjects with a hyperactive ECS may down-regulate AEA signalling in the central nervous system and disrupt the eCB modulation over the dopaminergic system.³⁹

Koethe *et al.*⁴⁰ tested the hypothesis that the increase in eCBs in schizophrenia could be detected in the early stages of the disorder. Thus, they measured the levels of AEA and OEA in 27 psychotic patients in the prodromic phase and 81 controls. The levels of AEA, but not OEA were increased in the patients. Again, there was an inverse correlation between the PANSS score, although only with the cognitive dimensions. Patients in prodromic stage with higher levels of AEA in the CSF tend to develop less psychosis, supporting the hypothesis that the ECS might exert a modulatory role upon the dopaminergic system that, in turn, protect against positive symptoms. Giuffrida *et al.*,³⁸ Leweke *et al.*³⁹ and Koethe *et al.*⁴⁰ also measured the levels of AEA, PEA and OEA in the blood (serum), but did not observe differences in relation to controls. By contrast Yao *et al.*⁴¹ measured AEA and 2-AG in 17 untreated first episode patients with schizophrenia, 20 stable patients and 20 controls. They observed an increase in AEA in the first group in relation to controls, and reduced levels of 2-AG in relation to stable patients. Shwarz *et al.*⁴² measure fatty acid amides (FAAs, a class of lipids that include the eCBs) in 70 untreated patients with paranoid schizophrenia, 74 patients with paranoid schizophrenia undergoing antipsychotic therapy (34 with atypical and 40 with typical antipsychotic), 37 patients with mood disorders and 59 controls. They observed that the levels of FAAs were increased in untreated patients with schizophrenia in relation to controls and that these levels were normalized in patients treated with typical, but not atypical antipsychotic.

Finally, two studies evaluated the blood levels of eCBs before and after treatment with antipsychotics. De Marchi *et al.*⁴³ measured AEA and mRNA for FAAH, for CB1-R and for CB2-R in the blood of 12 patients with schizophrenia presenting acute psychosis and 20 controls. Before treatment, AEA levels were higher in patients, but after olanzapine treatment and improvement in positive symptoms in 5 patients, AEA levels were similar to controls. There was also a reduction in FAAH and CB2-R mRNA, but not CB1-R mRNA. Potvin *et al.*⁴⁴ tested the hypothesis that quetiapine could help to reduce drug abuse in patients with schizophrenia through modulation of the ECS. They quantified the levels of AEA, 2-AG, PEA and OEA in 27 addicted patients with schizophrenia and 17 controls. Before treatment, the levels of AEA, PEA and OEA, but not 2-AG, were increased. After 12 weeks on quetiapine treatment, there was a reduction in drug abuse and improvement in positive, negative and depressive symptoms, but no reduction in AEA, PEA or OEA levels.

In summary, four studies detected an increase in the levels of AEA in the CSF.³⁷⁻⁴⁰ Regarding measures in the blood, three also reached this result,^{41,43,44} whereas other three did not find any difference.^{38,39,40} The levels of 2-AG in the blood were found to be reduced in one study⁴¹ and unchanged in another.⁴⁴ The levels of OEA in the CSF did not differ from controls in two studies,^{38,39} although in the blood they were either higher⁴⁴ or unchanged.^{39,40} One study found that the levels of PEA in the CSF were increased in patients receiving atypical antipsychotics and reduced in the untreated.³⁸ Other

studies found that the blood levels were either increased⁴⁴ or unchanged.⁴⁰ The treatment with atypical antipsychotics was inversely correlated with the levels of AEA in the blood in two studies,^{38,43} but another one did not find any change.⁴⁴ As for typical AP, their use changed AEA and FAAs to levels similar to controls.^{38,42}

Conclusion

The present systematic review described the literature investigating changes in the ECS in patients suffering from schizophrenia. The original papers reviewed here studied genetic polymorphisms, the expression of cannabinoid receptors in specific brain regions and levels of eCBs in CSF or blood.

So far, it is difficult to draw any consistent theory on the role of the ECS in this major psychiatric disorder. Taking into account the acute effects of *Cannabis sativa* and cannabinoids, which induce psychotomimetic effects,⁴⁵ and the epidemiologic evidence suggesting that chronic consumption of *Cannabis* may be a predisposing factor to schizophrenia,^{10,11,12} there is a rationale to link changes in the ECS to symptoms in this disorder. Indeed, an endocannabinoid hypothesis of schizophrenia has been proposed.⁴⁶ Nonetheless, from the studies retrieved in our review, no clear picture has emerged.

This topic is relevant not only for theoretical reasons. The current pharmacological therapy of schizophrenia is limited to the antagonism of dopamine receptors, which presents limited efficacy and significant side effects.³ Thus, alternative pharmacological strategies must be pursued and one approach involves the characterization of other neurotransmitters systems affected in this disorder. Such a strategy has been put into practice, for instance, with the glutamate system. Based on the theory that schizophrenia might be related to a low functioning of glutamate, there have been attempts to develop drugs that enhance this neurotransmitter.^{6,7} As for the ECS, it has been investigated whether CB1-R antagonism induces antipsychotic effects, as a corollary to the psychotomimetic effects of cannabinoids, which activate this receptor. However, results to date have been mixed.⁴⁷ Studies in experimental animals have also been inconsistent.⁴⁸

In conclusion, despite several studies investigating changes in the ECS in schizophrenia, it remains uncertain whether a malfunctioning of this system would be consistently related to the disorder.

Disclosures

Rodrigo Ferretjans

Employment: Neurosciences Post-Graduation Program, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Fabrcio A. Moreira

Employment: Neurosciences Post-Graduation Program, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Antônio L. Teixeira

Employment: Neurosciences Post-Graduation Program, Internal Medicine Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

João V. Salgado

Employment: Neurosciences Post-Graduation Program; Instituto Raul Soares - FHEMIG; Morphology Department, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

The authors have no conflict of interest related to the topic of this article.

* Modest

** Significant

*** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

References

- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1738-49.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009;374(9690):635-45.
- Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(7):1081-90.
- Carlsson ML, Carlsson A, Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr Med Chem.* 2004;11(3):267-77.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13-23.
- Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(2):96-102.
- Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;213(2-3):289-305.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161-202.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):588-631.
- Cohen M, Solowij N, Carr V. *Cannabis*, cannabinoids, and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(5):357-68.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of *cannabis*. *Lancet.* 1998;352(9140):1611-6.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. *Cannabis*, the mind and society: the harsh realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(11):885-95.
- Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A, Markey CJ, Beshah E, Guroff JJ, Maxwell ME, Kazuba DM, Whiten R, Goldin LR, Gershon ES, Gejman PV. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics.* 1997;43(1):1-8.
- Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2000;10(3):149-51.
- Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet.* 2001;105(8):749-52.
- Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genotype effects of CHRNA7, CNR1, and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and *cannabis* use. *Br J Psychiatry.* 2007;191:402-7.
- Seifert J, Ossege S, Emrich HM, Schneider U, Stuhmann M. No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2007;426(1):29-33.
- Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N, Ades J, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Gorwood P. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(1):34-40.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2005;376(3):182-7.
- Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(5):515-8.
- Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernández E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(7):437-41.
- Chavarría-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramírez M, Salazar R, Raventos H, Escamilla MA. Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(3):279-84.
- Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Lisker A, Singh D, Souza RP, Batra P, Zaidi SH, Chen S, Liu F, Puls I, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(6):1315-24.
- Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3):66-75.
- Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010;67(10):974-82.
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and *cannabis* use. *Neuroscience.* 2001;103(1):9-15.
- Dalton VS, Long LE, Weickert CS, Zavitsanou K. Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(8):1620-30.
- Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(2):355-60.
- Newell KA, Deng C, Huang XF. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res.* 2006;172(4):556-60.
- Deng C, Han M, Huang XF. No changes in densities of cannabinoid receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2007;23(6):341-7.
- Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm.* 2007;114(8):1055-63.
- Eggan SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(7):772-84.

33. Urigüen L, García-Fuster MJ, Callado LF, Morentin B, La Harpe R, Casadó V, Lluís C, Franco R, García-Sevilla JA, Meana JJ. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206(2):313-24.
34. Eggan SM, Stoyak SR, Verrico CD, Lewis DA. Cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex: Comparison of schizophrenia and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(10):2060-71.
35. Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymond V, Brasic J, Guevara M, Ye W, Dannals RF, Ravert HT, Nandi A, Rahmim A, Ming JE, Grachev I, Roy C, Cascella N. Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [¹¹C]OMAR. *Neuroimage*. 2010;52(4):1505-13.
36. Ceccarini J, De Hert M, van Winkel R, Koethe D, Bormans G, Leweke M, Peuskens J, Van Laere K. In vivo PET imaging of cerebral type 1 cannabinoid receptor availability in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010;117(2):170.
37. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999;10(8):1665-9.
38. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(11):2108-14.
39. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of *cannabis* use. *Schizophr Res*. 2007;94(1-3):29-36.
40. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Piomelli D, Leweke FM. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009 Apr;194(4):371-2. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2011; 198(6):495.
41. Yao JK, van Kammen DP, Reddy RD, Keshavan MS, Schmid PC, Berdyshev EV, Krebsbach RJ, Schmid HHO. Elevated endocannabinoids in plasma from patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:645-655.
42. Schwarz E, Whitfield P, Nahnsen S, Wang L, Major H, Leweke FM, Koethe D, Lio P, Bahn S. Alterations of primary fatty acid amides in serum of patients with severe mental illness. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:308-14.
43. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003;2:5.
44. Potvin S, Kouassi E, Lipp O, Bouchard RH, Roy MA, Demers MF, Gendron A, Astarita G, Piomelli D, Stip E. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):262-9.
45. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1558-72.
46. Müller-Vahl KR, Emrich HM. *Cannabis* and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1037-48.
47. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):208-19.
48. Parolaro D, Realini N, Vigano D, Guidali C, Rubino T. The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp Neurol*. 2010;224(1):3-14.



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

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



ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DESCRITORES

Esquizofrenia;
Cannabis;
Endocanabinoides;
Antipsicóticos.

Resumo

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

Correspondência para: João V. Salgado. Av. Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Telefone: (+55 31) 3409-2545. E-mail: jvisal@gmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

doi:10.1016/j.rbp.2012.07.003

Introdução

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

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

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

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

Métodos

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

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

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

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

Resultados

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

Variações genéticas nos componentes do secb

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

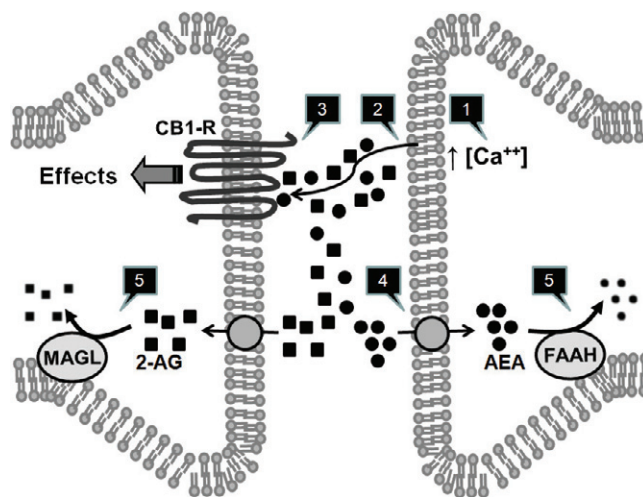


Figura 1 Uma visão simplificada do sistema endocanabinoide, seus principais componentes e mecanismos.

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

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

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

Tabela 1 Variações genéticas nos componentes do SECB na esquizofrenia

Autores	Objetivo	Tipo	Sujeitos	Polimorfismos	Resultados	Conclusões
Tsai <i>et al.</i> ¹⁴	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 127 pacientes com esquizofrenia ▪ 146 controles ▪ População chinesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não houve associação significativa entre os genótipos do gene CNR1 e esquizofrenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n está associado à patofisiologia de ESQ.
Leroy <i>et al.</i> ¹⁵	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 102 pacientes com ESQ ou transtornos esquizoafetivos ▪ 63 controles ▪ População francesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não houve diferença na frequência alélica ou na distribuição genotípica entre pacientes com ESQ e controles. ▪ O genótipo gg foi menos frequente em pacientes esquizofrênicos que não usavam drogas. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo 1359 G/A está associado à patofisiologia de ESQ. ▪ Sugere que as variações genéticas de CNR1 estão relacionadas ao risco de se usarem drogas na ESQ.
Ujike <i>et al.</i> ²⁰	Avaliar o envolvimento do gene CNR1 na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> Polimorfismo 1359 G/A: ▪ 116 pacientes com ESQ (paranoides: 55; hebefrênicos: 61) ▪ 137 controles Polimorfismo (AAT)_n: ▪ 242 pacientes com ESQ (paranoides: 110; hebefrênicos: 128) ▪ 296 controles ▪ População japonesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1359 G/A (rs1049353) ▪ Repetição tripla de (AAT)_n (AL136096) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A frequência alélica da repetição de (AAT)_n foi diferente entre hebefrênicos e controles (frequência mais alta do alelo de [AAT]₉ e mais baixa do alelo de [AAT]₁₇). ▪ Não houve diferença na distribuição tripla de 1359 G/A entre pacientes e controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustenta a hipótese de que o polimorfismo com repetição tripla de (AAT)_n, mas não o polimorfismo 1359 G/A, está associado à patofisiologia de ESQ hebefrênica.
Morita <i>et al.</i> ¹⁹	Avaliar o envolvimento do gene FAAH na patogênese da esquizofrenia.	Estudo de associação genética.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 260 pacientes com ESQ (paranoides: 127; hebefrênicos: 127; não classificados: 6) ▪ 63 controles ▪ População japonesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pro129Thr (rs324420) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não houve diferença quanto à frequência alélica ou distribuição fenotípica entre pacientes com ESQ e controles (independentemente do subtipo do transtorno). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não sustenta a hipótese de que o polimorfismo Pro129Thr está associado à patofisiologia de ESQ.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alterações de receptores canabinoides no cérebro

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

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

Tabela 2 Alterações de receptores endocanabinoides no cérebro

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



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

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

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

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

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

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

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

Alterações nos níveis endocanabinoides no líquido e no sangue

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

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

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

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

<p>▪ 81 controles (dois subgrupos: alta e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i>)</p> <p>▪ Níveis de AEA, PEA e OEA no sangue não foram diferentes entre pacientes e controles.</p> <p>▪ Correlação negativa entre os níveis de AEA no líquor e a PANSS em pacientes com ESQ. FENN e baixa frequência do uso da <i>cannabis</i></p> <p>▪ O uso intensivo da <i>cannabis</i> em indivíduos com um SECB hiperativo sub-regular de forma descendente a sinalização central do eCB.</p>	<p>▪ 27 pacientes com ESQ e uso de substância</p> <p>▪ 17 controles</p> <p>Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia líquida/ espectrometria de massas.</p> <p>Avaliar a hipótese de que a quetiapina reduz o uso de drogas na ESQ por meio da modulação do SECB.</p> <p>Estudo de intervenção.</p> <p>Sangue (plasma)</p> <p>▪ AEA ▪ 2-AG ▪ PEA ▪ OEA</p> <p>Tratamento antipsicótico (quetiapina)</p> <p>▪ Níveis elevados de AEA, PEA e OEA na ESQ.</p> <p>▪ Níveis de 2-AG não foram diferentes entre pacientes com ESQ e controles.</p> <p>▪ Pacientes obtiveram os escores maiores para a severidade do uso de substância e sintomas positivos, negativos e depressivos.</p> <p>Os resultados não sustentam a hipótese de que a quetiapina reduz o uso de drogas na ESQ por meio da modulação do SECB.</p>	<p>▪ 27 pacientes com estados prodrômicos de psicose</p> <p>▪ 81 controles</p> <p>Quantificação dos eCBs por meio da cromatografia líquida/ espectrometria de massas.</p> <p>Avaliar a hipótese de que o aumento dos níveis de AEA no líquor está presente nas fases iniciais da ESQ.</p> <p>Líquor e sangue (soro)</p> <p>▪ AEA ▪ OEA</p> <p>Não</p> <p>N.A.</p> <p>Os resultados sustentam a hipótese de que a sinalização central de AEA deveria proteger contra o desenvolvimento da psicose.</p> <p>▪ Níveis mais altos de AEA no líquor em pacientes com estados prodrômicos iniciais de psicose do que em controles.</p> <p>▪ Não houve diferença quanto aos níveis de AEA no sangue entre pacientes e controles.</p>
<p>Potvin <i>et al.</i>⁴⁴</p>	<p>Koethe <i>et al.</i>⁴⁰</p>	

<p>▪ Não houve diferença quanto aos níveis de OEA no sangue entre pacientes e controles.</p> <p>▪ Correlação negativa entre níveis de AEA no líquor e a PANS (síndrome cognitiva).</p>	<p>▪ Níveis mais altos de pFAA em pacientes com ESQ FENN paranoide do que em controles.</p> <p>▪ Normalização dos níveis de pFAA em pacientes com ESQ em tratamento com AP típicos.</p> <p>▪ Níveis de pFAA permaneceram elevados em pacientes em tratamento com AP atípicos.</p> <p>▪ Níveis mais altos de pFAA em pacientes com transtorno afetivo do que em controles.</p>	<p>N.A.</p> <p>Não</p> <p>▪ pFAA</p>	<p>Sustenta a hipótese de que as alterações do SECB estão envolvidas na patofisiologia da ESQ.</p>
<p>Schwarz <i>et al.</i>⁴²</p> <p>Avaliar as alterações nos níveis de pFAA na ESQ.</p>	<p>Quantificação de pFAA por meio da cromatografia líquida/espectrometria de massas.</p> <p>70 pacientes com ESQ FENN paranoide</p> <p>74 pacientes com ESQ paranoide aguda em tratamento com AP (típicos: 40; atípicos: 34)</p> <p>37 pacientes com transtorno afetivo</p> <p>59 controles</p>	<p>Sangue (soro)</p> <p>▪ pFAA</p>	<p>Sustenta a hipótese de que as alterações do SECB estão envolvidas na patofisiologia da ESQ.</p>

ACC: córtex cingulado anterior; AEA: anandamida; AP: antipsicótico; TB: transtorno bipolar; CB1-R: receptor CB1; CB2-R: receptor CB2; CNR1: gene CB1-R; CHRNA7: receptor alfa-7 nicotínico; CNR2: gene CB2-R; CP: caudado-putâmen; Líquor: líquido cefalorraquidiano; DIPFC: córtex pré-frontal dorsolateral; eCB: endocanabinoide; SECB: sistema endocanabinoide; FAAH: amida hidrolase de ácido graxo; FENN: primeiro episódio em vórgens de tratamento; TDM: transtorno de depressão maior; IRM: imagem por ressonância magnética; mRNA: RNA mensageiro; NA: não aplicável; OEA: oleoiletanolamida; PCC: córtex cingulado posterior; PCR: reação em cadeia da polimerase; PEA: palmitoiletanolamida; PET: tomografia por emissão de pósitron; pFAA: amida de ácido graxo primária (oleoamida, linoleoamida, amida heptadecenoico, amida palmítico, amida mirístico); ESQ: esquizofrenia; STG: giro temporal superior; SB: substância branca; 2-AG: 2-acil-glicerol.

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

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

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

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

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

Declarações

Rodrigo Ferretjans

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

Fabrizio A. Moreira

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

Antônio L. Teixeira

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

João V. Salgado

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

* Modesta

** Significativa

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

Referências

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

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