

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Biológicas  
Programa de Pós-graduação em Neurociências

**Avaliação de polimorfismos dos genes de receptores endocanabinóides  
(CNR1 e CNR2) e sua relação com o desempenho cognitivo em  
pacientes com esquizofrenia e controles**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas  
da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito  
parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Autor

Rodrigo Ferretjans

Orientador

Prof. Dr. João Vinícius Salgado – UFMG

Belo Horizonte

2018

043 Ferretjans, Rodrigo.

Avaliação de polimorfismos dos genes de receptores endocanabinóides (CNR1 e CNR2) e sua relação com o desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia e controles [manuscrito] / Rodrigo Ferretjans. - 2018.

125 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. João Vinícius Salgado.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Esquizofrenia. 3. Polimorfismo (Genética). 4. Disfunção Cognitiva. 5. Endocanabinoides. I. Salgado, João Vinícius. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às pessoas que fizeram parte da minha vida durante o percurso desta empreitada científica e sem as quais este trabalho não seria possível:

Ao Professor *João Vinicius Salgado* pela orientação, confiança e sabedoria.

Aos Professores *Renan Pedra de Souza* (UFMG) e *Clarissa Gama* (UFRGS), pela colaboração e apoio inestimáveis.

À equipe do Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG, em especial aos Professores *Antônio Lúcio Teixeira*, *Fabrizio Moreira* e *Márcio Moraes*, pela inspiração.

À equipe do nosso grupo de pesquisa (PESQUIZO), em especial à *Salvina Campos Carli*, *Breno Fiuza* e *Lucas Mantovani*, pela colaboração e parceria.

À equipe do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da UFMG, em especial à *Érica Vieira* e *Lucélia Barroso*, pela colaboração e apoio.

Aos pacientes que aceitaram participar deste trabalho, pela confiança.

Ao meu pai, *Cláudio*, pelas “provocações intelectuais” e discussões construtivas.

À minha família, *Fernanda*, *Érico* e *Caetano*, amores da minha vida, primeiro peço desculpas pelas ausências, que foram muitas... Agradeço imensamente seu apoio, paciência e amor.

Além destas pessoas, gostaria de agradecer a grande oportunidade que tive ao longo do doutorado de entrar em contato com a história e filosofia da Ciência. Considero a Ciência muito mais do que um método, mas sim uma forma muito especial de ver o mundo, na qual a curiosidade, a busca pela essência da realidade, a humildade de reconhecer as limitações do nosso conhecimento e a permanente capacidade de encantamento com o novo contribuem para dar algum sentido à existência. Ao longo deste processo (e mesmo muito antes) entrei em contato com ideias e pensadores que me influenciaram profundamente e aos quais tenho imensa gratidão. Por isso, gostaria de homenageá-los com algumas citações destas pessoas que, assim como eu, são inspirados pela beleza da Ciência.

*“Reasoning draws a conclusion, but does not make the conclusion certain, unless the mind discovers it by the path of experience.”*

— **Roger Bacon**

*“I do not feel obliged to believe that the same God who has endowed us with sense, reason, and intellect has intended us to forgo their use.”*

— **Galileo Galilei, Letter to the Grand Duchess Christina**

*“Philosophy is a necessary activity because we, all of us, take a great number of things for granted, and many of these assumptions are of a philosophical character; we act on them in private life, in politics, in our work, and in every other sphere of our lives -- but while some of these assumptions are no doubt true, it is likely, that more are false and some are harmful. So the critical examination of our presuppositions -- which is a philosophical activity -- is morally as well as intellectually important.”*

— **Karl R. Popper**

*“Philosophy of science is about as useful to scientists as ornithology is to birds.”*

— **Richard Feynman**

*“The history of science, like the history of all human ideas, is a history of irresponsible dreams, of obstinacy, and of error. But science is one of the very few human activities — perhaps the only one — in which errors are systematically criticized and fairly often, in time, corrected. This is why we can say that, in science, we often learn from our mistakes, and why we can speak clearly and sensibly about making progress there.”*

— **Karl R. Popper, Conjectures and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge**

*“I think it's much more interesting to live not knowing than to have answers which might be wrong. I have approximate answers and possible beliefs and different degrees of uncertainty about different things, but I am not absolutely sure of anything and there are many things I don't know anything about, such as whether it means anything to ask why we're here. I don't have to know an answer. I don't feel frightened not knowing things, by being lost in a mysterious universe without any purpose, which is the way it really is as far as I can tell.”*

— **Richard Feynman**

*“Physics is like sex: sure, it may give some practical results, but that's not why we do it.”*

— **Richard Feynman**

*“The problem, often not discovered until late in life, is that when you look for things in life like love, meaning, motivation, it implies they are sitting behind a tree or under a rock. The most successful people in life recognize, that in life they create their own love, they manufacture their own meaning, they generate their own motivation. For me, I am driven by two main philosophies, know more today about the world than I knew yesterday. And lessen the suffering of others. You'd be surprised how far that gets you.”*

— **Neil de Grasse Tyson**

*For me, it is far better to grasp the Universe as it really is than to persist in delusion, however satisfying and reassuring.”*

— **Carl Sagan, The Demon-Haunted World: Science as a Candle in the Dark**

*“There's real poetry in the real world. Science is the poetry of reality.”*

— **Richard Dawkins**

## RESUMO

A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica crônica, complexa e herdável caracterizada por déficits cognitivos generalizados e que são responsáveis por grande parte das disfunções sócio ocupacionais relacionadas à doença. Apesar dos déficits cognitivos atualmente serem reconhecidos como centrais na psicopatologia do transtorno, pouco se sabe sobre seus determinantes fisiopatológicos. Nesta perspectiva, o estudo do sistema endocanabinóide (SEc) pode auxiliar no avanço do conhecimento a respeito de seus mecanismos fisiopatológicos. Diversas alterações do SEc foram descritas em pacientes com esquizofrenia e apontam para seu envolvimento na fisiopatologia da doença, e em particular na dos déficits das habilidades cognitivas. No sistema nervoso central (SNC), os endocanabinóides, principalmente via CB1R, atuam na modulação de outros sistemas de neurotransmissores e são importantes para o ajuste fino do fluxo de informações em redes neurais. Além disso, o SEc exerce papel importante em etapas cruciais do desenvolvimento cerebral. As habilidades cognitivas são consideradas traços complexos, ou seja, multifatoriais, com a participação de fatores ambientais e genéticos, sendo que uma das estratégias para compreendermos os fatores etiológicos dos déficits cognitivos da esquizofrenia é o estudo dos genes envolvidos com estes prejuízos. Estudos de associação encontraram relação entre a esquizofrenia e polimorfismos de CNR1, mas os resultados não foram consistentes, e a relação de variações genéticas de elementos do SEc com os prejuízos cognitivos destes pacientes foi pouco estudada. Portanto, nossa hipótese é a de que variações genéticas dos genes dos receptores endocanabinóides estarão associados com o desempenho cognitivo nos pacientes, mas não nos controles. O objetivo principal do presente trabalho é testar se dois polimorfismos do gene CNR1 (rs1049353 e rs12720071) e um polimorfismo do gene CNR2 (rs2229579) dos receptores endocanabinóides estão associados com os prejuízos cognitivos avaliados pela BACS em uma amostra de 69 pacientes com esquizofrenia e 45 controles saudáveis. O objetivo secundário foi também avaliar se os mesmos polimorfismos estariam associados com o risco para a síndrome. Encontramos associação consistente dos genótipos do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 com o desempenho cognitivo dos pacientes em diversos domínios. Pacientes C/C, apresentaram desempenho significativamente pior nos domínios de velocidade motora, fluência verbal, memória de trabalho (significativa mesmo após correção para múltiplos testes), atenção/velocidade de processamento e raciocínio/resolução de problemas (nominalmente significativo). Este mesmo polimorfismo também se associou ao risco para a o desenvolvimento da esquizofrenia. Além dos pacientes apresentarem maior proporção do alelo C, os portadores do alelo C (T/C ou C/C) tiveram mais chance (3,86 vezes no modelo dominante e 1,73 vezes no modelo aditivo) de ter esquizofrenia do que os indivíduos T/T ( $p < 0,001$ , significativo mesmo após correção para múltiplos testes). Para o polimorfismo rs2229579 (G > A), não houve associação dos genótipos com a síndrome, mas o alelo A foi nominalmente correlacionado ao risco para a esquizofrenia. Apesar de limitados por questões metodológicas, nossos dados dão suporte a hipótese geral de que variações do CNR1 podem estar associados à fisiopatologia da síndrome. Em particular, o polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 pode estar envolvido na patogênese dos déficits cognitivos da esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia; habilidades cognitivas; déficits cognitivos; BACS; sistema endocanabinóide; receptores endocanabinóides; CB1R; CB2R; polimorfismos; genes; CNR1; CNR2.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic, complex and inheritable psychiatric syndrome characterized by generalized cognitive deficits that account for most of the socio-occupational dysfunctions associated with the disease. Although cognitive deficits are currently recognized as central to the psychopathology of the disorder, little is known about its pathophysiological determinants. In this perspective, the study of the endocannabinoid system (EcS) can aid in the advancement of knowledge regarding its pathophysiological mechanisms. Several EcS alterations have been described in patients with schizophrenia and point to their involvement in the pathophysiology of the disorder, and particularly in the deficits of cognitive abilities. In the central nervous system (CNS), endocannabinoids, mainly via CB1R, act in the modulation of other neurotransmitter systems and are important for fine-tuning the information flow in neural networks. In addition, EcS plays an important role in crucial stages of brain development. Cognitive abilities are considered complex traits, ie, multifactorial, with the participation of environmental and genetic factors, and one of the strategies to understand the etiological factors of the cognitive deficits of schizophrenia is the study of genes involved with these impairments. Association studies found a relationship between schizophrenia and CNR1 polymorphisms, but the results were not consistent, and the relation of genetic variations of EcS elements with the cognitive impairments of these patients was little studied. Therefore, our hypothesis is that genetic variations of endocannabinoid receptor genes will be associated with cognitive performance in patients, but not in controls. The main objective of the present work is to test if two polymorphisms of the CNR1 gene (rs1049353 and rs12720071) and a polymorphism of the CNR2 gene (rs2229579) of the endocannabinoid receptors are associated with the cognitive impairments evaluated by the BACS in a sample of 69 patients with schizophrenia and 45 controls. The secondary endpoint was also to assess whether the same polymorphisms would be associated with the risk for the syndrome. We found a consistent association of CNR1 polymorphism rs12720071 (T> C) genotypes with the cognitive performance of patients in several domains. Patients C / C, presented significantly worse performance in the domains of motor speed, verbal fluency, working memory (significant even after correction for multiple tests), attention / processing speed and reasoning / problem solving (nominally significant). This same polymorphism was also associated with the risk for the development of schizophrenia. In addition to the patients presenting a higher proportion of the C allele, patients with the C allele (T/C or C/C) were more likely to have schizophrenia (3.86 times in the dominant model and 1.73 times in the additive model) than T/T subjects ( $p < 0.001$ , significant even after correction for multiple tests). For polymorphism rs2229579 (G> A), there was no association of the genotypes with the syndrome, but the A allele was nominally correlated with the risk for schizophrenia. Although limited by methodological issues, our data support the general hypothesis that CNR1 variations may be associated with the pathophysiology of the syndrome. In particular, polymorphism rs12720071 (T> C) of CNR1 may be involved in the pathogenesis of cognitive deficits of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; cognitive abilities; cognitive deficits; BACS; endocannabinoid system; endocannabinoid receptors; CB1R; CB2R; polymorphisms; genes; CNR1; CNR2.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2-AG	2-Araquidonoil glicerol
ABHD	<i>Alpha/beta domain-containing hydrolase</i>
AEA	Araquidonoil etanolamina
BACS	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i>
CAM	<i>Cell adhesion molecule</i>
CB1R	Receptor endocanabinóide tipo 1
CB2R	Receptor endocanabinóide tipo 2
COGS	<i>Consortium on the Genetics of Schizophrenia</i>
CNR1	Gene CNR1
CNR2	Gene CNR2
COGS	<i>Consortium on the Genetics of Schizophrenia</i>
COX-2	Cicloxigenase-2
CPF	Córtex pré-frontal
CPFdl	Córtex pré-frontal dorsolateral
Ct	Controles
C/EBP beta	<i>CCAAT/enhancer-binding protein beta</i>
DAGL	Diacilglicerol lipase
DP	Desvio-padrão
DSE	<i>depolarization-induced supression of excitation</i>
DSI	<i>depolarization-induced supression of inhibition</i>
ECb	Endocanabinóide
FAAH	<i>Fatty acid amide hydrolase</i>
GWAS	<i>Genome wide association studies</i>
ISC	<i>International Schizophrenia Consortium</i>
LTD	<i>long-term depression</i>
MAGL	<i>Monoacylglyceride lipase</i>
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MINI-Plus	<i>Mini-International Neuropsychiatry Interview</i>
MMN	Mismatch negativity
MSE	<i>Metabotropic-induced supression of excitation</i>
MSI	<i>Metabotropic-induced supression of inhibition</i>



NAAA	<i>N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase</i>
NAPE	N-araquidonoil-fosfatidiletanolamina
NAPE-PLD	NAPE fosfolipase D específica
OEA	Oleoiletanolamida
PANSS	Escala da Síndrome Positiva e Negativa
PEA	Palmitoiletanolamida
PLC $\beta$	fosfolipase C beta
PGC	<i>Psychiatric Genomics Consortium</i>
PPAR	<i>peroxisome proliferator activated receptor</i>
SEc	Sistema Endocanabinóide
SNC	Sistema nervoso central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
Sz	Esquizofrenia
THC	Tetra-hidrocanabinol
TRPV1	<i>Transient receptor potential channel 1</i>
UTR-3'	<i>Untranslated region</i>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Principais componentes do sistema endocanabinóide

TABELA 2. Dados descritivos da amostra de pacientes e controles

TABELA 3. Dados descritivos da amostra de pacientes com (DC+) e sem (DC-) déficits cognitivos significativos

TABELA 4. Dados descritivos da amostra de pacientes sem déficits cognitivos (DC-) e controles

TABELA 5. Frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos dos genes CNR1 e CNR2

TABELA 6. Comparação das frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 de pacientes e controles

TABELA 7. Comparação das frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 de pacientes e controles

TABELA 8. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 9. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 10. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 11. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em controles saudáveis

TABELA 12. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em controles saudáveis

TABELA 13. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia

TABELA 14. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia

TABELA 15. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia

TABELA 16. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em controles saudáveis

TABELA 17. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em controles saudáveis

TABELA 18. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia

TABELA 19. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia

TABELA 20. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia

TABELA 21. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em controles saudáveis

TABELA 22. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em controles saudáveis

TABELA 23. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia

TABELA 24. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia

TABELA 25. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia

TABELA 26. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em controles saudáveis

TABELA 27. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em controles saudáveis

TABELA 28. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 29. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 30. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia

TABELA 31. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em controles saudáveis

TABELA 32. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em controles saudáveis

TABELA 33. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia

TABELA 34. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia

TABELA 35. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia

TABELA 36. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em controles saudáveis

TABELA 37. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em controles saudáveis

TABELA 38. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia

TABELA 39. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia

TABELA 40. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia

TABELA 41. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e desempenho cognitivo global medida pelo escore composto da BACS em controles saudáveis

TABELA 42. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e desempenho cognitivo global medida pelo escore composto da BACS em controles saudáveis

TABELA 43. Resumo dos resultados das associações entre polimorfismos dos receptores endocanabinóides e os sujeitos do estudo

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Memória de trabalho em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

FIGURA 2. Memória de trabalho em função do genótipo do rs2229579 (G > A) do CNR2 em pacientes e controles

FIGURA 3. Velocidade motora em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

FIGURA 4. Fluência Verbal Total em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

FIGURA 5. Atenção e Velocidade de Processamento em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

FIGURA 6. Raciocínio e Resolução de Problemas em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

FIGURA 7. Desempenho cognitivo global (escore z) em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles

## SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	15
1.1. Esquizofrenia.....	15
1.1.1. Epidemiologia e etiologia.....	16
1.1.2. Patogênese e mecanismos fisiopatológicos.....	17
1.1.3. Aspectos clínicos.....	18
1.1.4. Disfunção cognitiva na esquizofrenia.....	19
1.1.4.1. Domínios cognitivos afetados na esquizofrenia.....	23
1.1.5. Tratamento e prognóstico.....	26
1.2. Genética da esquizofrenia.....	27
1.2.1. Genética da disfunção cognitiva na esquizofrenia.....	29
1.3. Sistema endocanabinóide.....	32
1.3.1. Fisiologia do sistema endocanabinóide.....	33
1.3.2. Funções do sistema endocanabinóide no sistema nervoso central.....	34
1.3.3. Evidências de envolvimento do sistema endocanabinóide na etiologia da esquizofrenia.....	36
1.3.4. Variações genéticas do sistema endocanabinóide e alterações cognitivas na esquizofrenia.....	39
2. HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	41
2.1. Hipótese.....	41
2.2. Objetivos gerais.....	41
2.3. Objetivos específicos.....	41
3. METODOLOGIA.....	42
3.1. Sujeitos.....	42
3.2. Critérios de seleção.....	42
3.3. Delineamento.....	42
3.3.1. Variáveis e definições operacionais.....	42
3.3.2. Desenho do estudo.....	43
3.4. Instrumentos de avaliação.....	43
3.4.1. Questionário sócio demográfico e clínico.....	43
3.4.2. Entrevista diagnóstica e escalas clínicas.....	44
3.4.2.1. <i>Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)</i> .....	44
3.4.2.2. Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS).....	44
3.4.3. Instrumento de avaliação cognitiva.....	44
3.4.3.1. Escala Breve de Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (BACS).....	44
3.4.4. Procedimentos para análise genética.....	45
3.5. Desenho experimental.....	46
3.6. Análise estatística.....	47
4. RESULTADOS.....	48
4.1. Análise descritiva.....	48
4.2. Análise inferencial.....	52
4.2.1. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e risco para esquizofrenia.....	52
4.2.1.1. Polimorfismo rs12720071.....	52
4.2.1.2. Polimorfismo rs2229579.....	53
4.2.2. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e risco para prejuízos cognitivos.....	53
4.2.3. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e desempenho cognitivo.....	53
5. DISCUSSÃO.....	76
6. CONCLUSÃO.....	84
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
8. ANEXOS.....	105
8.1. Tabelas suplementares.....	105
8.2. Protocolo sociodemográfico e clínico (pacientes).....	112
8.3. Protocolo sociodemográfico e clínico (controles).....	116
8.4. “Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico” ( <i>Clinitian-rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity</i> ).....	119
8.5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	122

## 1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### 1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica crônica, recidivante, altamente heterogênea em relação aos seus aspectos etiológicos, neurobiológicos e clínicos, e que leva a graus variados de prejuízo funcional e social. Estas características tornam esta condição uma das principais causas de incapacidade no mundo (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009), além de estar associada a maior mortalidade (Laursen, Nordentoft, & Mortensen, 2014). Considerada o protótipo da “loucura”, talvez seja a doença mais importante da psiquiatria e uma das mais relevantes em toda a medicina. Reforçando esta percepção, em 1988, o editor da revista *Nature* declarou que “a esquizofrenia é indiscutivelmente a pior doença que afeta o ser humano” (Insel, 2010; Maddox, 1988).

O conceito atual de esquizofrenia como uma entidade nosológica única deriva principalmente dos trabalhos de Kraepelin, Bleuler e Schneider do final do século XIX e início do século XX. Kraepelin enfatizava o quadro clínico geral como definidor da doença: início na adolescência, curso crônico e deteriorante e desfecho invariavelmente negativo, com prejuízos pervasivos e permanentes nas funções mentais. Bleuler, quando usou o termo “esquizofrenias”, já prenunciava que a doença talvez não fosse uma entidade única, mas sim um grupo de doenças com manifestações semelhantes. Ele acreditava que a alteração fundamental era a desintegração das funções mentais (afrouxamento de associações, embotamento afetivo, ambivalência e autismo). Schneider, operacionalizando conceitos de Jaspers, considerava que os sintomas de primeira-ordem eram o fundamento da esquizofrenia (Tandon et al., 2009).

Estes conceitos continuam atuais, pois formam a base de nossos sistemas diagnósticos contemporâneos (CID-10 e DSM-5), que se fundamentam nas características clínicas consideradas “fundamentais” por estes três autores: curso e desfecho (Kraepelin), sintomas positivos (Schneider) e negativos (Bleuler) (American Psychiatric Association, 2014; World Health Organization, 1992). Para o diagnóstico da esquizofrenia, os critérios do DSM-5 requerem a presença de sintomas positivos e negativos por um período mínimo de um mês, disfunção sócio ocupacional por mais de 6 meses e a exclusão de transtornos de humor, uso de substâncias, condições médicas gerais ou transtorno invasivo do desenvolvimento (American Psychiatric Association, 2014; Tandon et al., 2009).

O volume crescente de pesquisas sobre etiologia, patogênese, fisiopatologia e tratamento nas últimas seis décadas ampliou nossa base de conhecimento sobre esta entidade, mas ainda não modificou fundamentalmente nossa compreensão sobre este transtorno. Apesar disso, um conceito fundamental e incontestável emerge deste grande volume de pesquisas: a esquizofrenia é uma entidade patológica

neurodesenvolvimental de base cerebral, com uma etiologia específica (mesmo que ainda não completamente compreendida) e uma patologia identificável (mesmo que ainda descrita de forma incompleta). Na verdade, atualmente entende-se a esquizofrenia não como uma doença única, mas como uma síndrome composta provavelmente por diversas doenças diferentes (com etiologias e vias fisiopatológicas distintas) que se manifestam clinicamente de forma similar (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008a).

Serão apresentados brevemente os dados mais consistentes da pesquisa em esquizofrenia sobre seus aspectos etiológicos, epidemiológicos, neurobiológicos e clínicos.

### **1.1.1. Epidemiologia e etiologia**

A esquizofrenia apresenta uma prevalência de aproximadamente 4,5/1000 e incidência anual de 8-40/100.000 (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008; Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008b). Como citado anteriormente, hoje concebe-se a esquizofrenia não como uma doença em si, mas como um estado de maturação cerebral com um padrão específico de respostas emergentes às experiências, que, por diversas e complexas razões genéticas e ambientais, se manifesta em aproximadamente 1% da população mundial (Kahn et al., 2015; Weinberger, 1987).

As causas da esquizofrenia ainda não são totalmente compreendidas. Sabe-se que diversos fatores genéticos e ambientais interagem entre si e com os mecanismos de desenvolvimento cerebral para causar o transtorno (Insel, 2010). Volume crescente de evidências aponta para o envolvimento e interação complexa e não específica dos fatores etiológicos, o que fortalece a visão dimensional desta condição. Alguns autores consideram a esquizofrenia como a fração de mau prognóstico de uma síndrome psicótica multidimensional complexa composta por traços mensuráveis que confeririam vulnerabilidade e estariam presentes em uma proporção substancial da população geral (Jim Van Os, Kenis, & Rutten, 2010).

A esquizofrenia é fortemente influenciada por fatores genéticos, com uma herdabilidade – proporção das diferenças individuais no fenótipo que estão associadas com diferenças genéticas entre indivíduos – de aproximadamente 60 a 80% (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). Apesar da grande quantidade de pesquisas nesta área, até o momento não se conseguiu delimitar especificamente suas bases genéticas. Já está claro que estamos lidando com uma doença poligênica, com arquitetura genética complexa, com múltiplos polimorfismos comuns contribuindo com um efeito causal de pequena magnitude, associados com algumas mutações mais raras com tamanhos de efeito maiores. Apesar disso, até hoje



não se descobriu nenhuma alteração genética individual que seja necessária ou suficiente para seu desenvolvimento (Tandon et al., 2008b).

Além dos fatores genéticos, os fatores de risco ambientais estão sendo cada vez mais compreendidos. Exposições e eventos pré/perinatais (infecções, deficiências nutricionais, eventos psicossociais estressores maternos), durante a infância (maus-tratos, traumatismo craniano, urbanicidade, migração) ou adolescência (uso de maconha antes dos 15 anos) estão associados a maior predisposição e/ou risco de desenvolver a esquizofrenia, apesar de, assim como em relação aos fatores genéticos, nenhum fator de risco ambiental ser necessário ou suficiente para causar a síndrome (Jim Van Os et al., 2010).

O conhecimento sobre os fatores genéticos e ambientais relacionados à esquizofrenia (fatores etiológicos) tem crescido muito nas últimas décadas, mas quais exposições específicas e como estes fatores interagem para causar a(s) doença(s) (etiologia) ainda não está completamente compreendido.

### **1.1.2. Patogênese e mecanismos fisiopatológicos**

Diversas alterações cerebrais foram identificadas em pacientes com esquizofrenia, o que provavelmente reflete os diversos mecanismos fisiopatológicos diferentes que fazem parte da síndrome. Alterações estruturais (reduções volumétricas globais, redução de substância cinzenta de regiões específicas, alargamento de ventrículos, alterações de substância branca), funcionais (redução da ativação do córtex pré-frontal dorsolateral), neurofisiológicas (alterações de medidas de potenciais evocados cerebrais – P300, *mismatch negativity* (MMN), inibição de pré-pulso –, anormalidades de movimentos oculares, de arquitetura do sono e de sincronia neural), neuroquímicas (alterações dopaminérgicas – hiperatividade mesolímbica e hipoatividade mesocortical –, glutamatérgicas – hipofunção NMDA – e gabaérgicas, além de outros sistemas de neurotransmissores – serotonina, acetilcolina, endocanabinóides), neuroendócrinas (hiperativação do eixo HPA) e neuropatológicas (desorganização neuronal cortical e límbica, alteração na integridade das sinapses, ausência de gliose) foram extensivamente replicadas na esquizofrenia (Keshavan, Tandon, Boutros, & Nasrallah, 2008; Ross, Margolis, Reading, Pletnikov, & Coyle, 2014).

À semelhança dos fatores etiológicos, sabe-se muito a respeito dos substratos neurobiológicos, mas pouco sobre como eles interagem para causar a doença (mecanismos fisiopatológicos). O modelo fisiopatológico mais aceito é a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia (Howes & Kapur, 2009), que propõe que múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais interagem durante os estágios pré e pós-natais do neurodesenvolvimento e, talvez por diversas vias fisiopatológicas diferentes (doenças

diferentes), convergem para a via final comum da desregulação dopaminérgica estriatal pré-sináptica. Visto que a função dopaminérgica é interligada e regulada pelos sistemas gabaérgico, glutamatérgico e endocanabinóide, as visões atuais do impacto ambiental não só levam em conta alterações neurodesenvolvimentais nestes sistemas, como também possíveis alterações de mielinização, sinaptogênese, imunológicas e de metabolismo energético celular (Jim Van Os et al., 2010). Estas alterações resultariam em graus variáveis de vulnerabilidade que, na maior parte das vezes, se expressariam comportamentalmente por alterações cognitivas sutis, alguma desconfiança exagerada ou desregulação emocional, o que, geralmente, levaria a efeitos sutis sobre a funcionalidade. Em uma pequena parte das pessoas que desenvolvem estas vulnerabilidades, talvez quando a predisposição genética se combina com maior quantidade de insultos ambientais em pontos-chave do neurodesenvolvimento, um estado de liberação anormal de dopamina pode surgir, o que resultaria em atribuição aberrante de saliência aos estímulos ambientais, que, por sua vez levaria aos sintomas psicóticos (Howes & Murray, 2014; Jim van Os & Kapur, 2009).

### **1.1.3. Aspectos clínicos**

A esquizofrenia pode ser caracterizada clinicamente pela combinação de proporções variáveis de cinco dimensões sintomáticas (positiva, negativa, cognitiva, afetiva e psicomotora), que variam entre pacientes e ao longo do tempo em um mesmo paciente (M. Green & Nuechterlein, 2004; Levine & Rabinowitz, 2007; Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007; Tandon et al., 2009; Jim van Os & Kapur, 2009). Alguns autores acrescentam ainda mais uma dimensão, a de desorganização (Andreasen, 1979; Kitamura, Okazaki, Fujinawa, Yoshino, & Kasahara, 1995; Nakaya, Suwa, & Ohmori, 1999; Tandon et al., 2009). A doença apresenta um curso crônico, recidivante, geralmente com remissões incompletas e é associada a graus variáveis de prejuízo sócio ocupacional, além de redução da qualidade e expectativa de vida (Tandon et al., 2009).

A dimensão positiva se caracteriza por prejuízo no teste de realidade e inclui delírios e alucinações. A dimensão negativa é representada por um apagamento ou ausência de uma gama de funções afetivas e motivacionais normais: embotamento afetivo (prejuízo na experiência e expressão dos afetos), abulia (perda de motivação), alogia (pobreza do pensamento/discurso), anedonia (perda da capacidade de sentir prazer), avolição (perda de iniciativa), apatia (perda de interesse) e retração social (redução da interação social). A dimensão de desorganização refere-se às anormalidades do pensamento formal (circunstancialidade, afrouxamento de laços associativos, descarrilamento, desagregação) e ao comportamento desorganizado ou bizarro. A dimensão afetiva se refere à reatividade emocional

elevada e sintomas depressivos, enquanto que a motora é representada por psicomotricidade reduzida e sintomas catatônicos (Kahn et al., 2015; Morrens et al., 2007; Mueser & McGurk, 2004; Tandon et al., 2009). A dimensão cognitiva, que é o escopo deste trabalho, será discutida em detalhes a seguir.

Está cada vez mais claro que estamos lidando com um transtorno do neurodesenvolvimento, que começa ainda na vida intrauterina, muito antes do primeiro episódio psicótico. Condizente com esta mudança de paradigma, pode-se descrever trajetórias evolutivas e cursos clínicos que podem ser divididas em quatro estágios distintos. O estágio 1, ou de risco, caracteriza-se pela presença de fatores de risco genéticos e ambientais em graus variados e pode ser assintomática ou evidenciar alterações comportamentais ou de regulação emocional inespecíficas durante a infância. O estágio 2, ou fase prodrômica, caracteriza-se por déficits cognitivos e sociais sutis, além de, em alguns casos, sintomas psicóticos atenuados ou subsindrômicos e sintomas depressivos e ansiosos. O estágio 3, ou fase progressiva ou de psicose aguda, se caracteriza principalmente por sintomas positivos agudos e intensos, que influenciam fortemente o comportamento dos pacientes. Na maior parte dos casos, é neste momento que os pacientes chamam a atenção clínica e são levados ao tratamento. Resultados promissores de estudos que propõe intervenções precoces, multidisciplinares e centradas no paciente no estágio 3 (ou mesmo no período prodrômico) indicam que o prognóstico é melhorado quanto mais precoce a intervenção e que pode haver uma potencial prevenção (Kane et al., 2016; Nordentoft, Jeppesen, Petersen, Bertelsen, & Thorup, 2009) do estágio 4, ou fase residual. Esta fase tardia é caracterizada pelo predomínio de sintomas negativos e prejuízos funcionais graves e persistentes (Kahn et al., 2015), além de maior prevalência de doenças clínicas, especialmente cardiovasculares, o que contribui para uma expectativa de vida de em média 20 anos menor do que a da população geral (Laursen et al., 2014).

Portanto, o quadro clínico geral que emerge das pesquisas em esquizofrenia é de uma síndrome caracterizada por grande heterogeneidade etiológica, neurobiológica e clínica, provavelmente composta por inúmeras (talvez centenas) doenças diferentes, com mecanismos etio-fisiopatogênicos próprios, mas que compartilham uma via fisiopatológica final comum e têm uma expressão fenotípica e curso clínico semelhantes (Keshavan, Nasrallah, & Tandon, 2011).

#### **1.1.4. Disfunção cognitiva na esquizofrenia**

Desde a primeira descrição da esquizofrenia por Kraepelin no final do século XIX, seus aspectos cognitivos já eram relatados. Ao denominar a condição como *dementia praecox*, Kraepelin valorizava as alterações cognitivas, tais como dificuldades de atenção e memória, que acreditava ser uma

dimensão sintomatológica fundamental, ter um início precoce e uma piora progressiva (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009; Tandon et al., 2009).

Apesar do reconhecimento inicial, a dimensão cognitiva perdeu interesse da comunidade científica com o crescimento e hegemonia das teorias psicogênicas das doenças psiquiátricas durante grande parte do século XX. Foi somente no último quarto deste século que os aspectos neurocognitivos da esquizofrenia retornaram ao centro do interesse científico (Palmer et al., 2009). Esta retomada de um conceito kraepelineano pode ser facilmente percebido pelo aumento exponencial do número de trabalhos sobre a dimensão cognitiva da esquizofrenia. Em uma pesquisa no banco de dados PubMed utilizando os unitermos “*schizophrenia*” e “*cognition*”, encontra-se que de 1946 a 1989 foram publicados em média 26 artigos por ano e de 1990 a 2017 a média de publicações saltou para 414 artigos anuais, um aumento de quase 1500%!

A extensão e o padrão dos déficits cognitivos encontrados nos pacientes com esquizofrenia foram foco de um volume grande de trabalhos que procuravam determinar as diferenças de perfil neuropsicológico entre indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis. Diversas metanálises (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009) agruparam estes resultados e permitiram algumas conclusões gerais. Resultados heterogêneos entre pacientes, domínios e estudos dificultam o estabelecimento de um perfil cognitivo característico dos pacientes com esquizofrenia, mas, de forma geral, a síndrome é caracterizada por déficits neurocognitivos generalizados na maioria dos domínios pesquisados, que são de intensidade leve a moderada (aproximadamente entre 1 e 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média normativa) (Palmer et al., 2009). Os domínios cognitivos mais consistentemente afetados nos pacientes são: atenção/vigilância, memória de trabalho, memória e aprendizagem verbal, memória e aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas, velocidade de processamento, compreensão verbal e cognição social (M. Green & Nuechterlein, 2004; Nuechterlein et al., 2004; Tandon et al., 2009).

A heterogeneidade caracteriza a esquizofrenia em relação a todos os seus aspectos e no domínio cognitivo não é diferente. A grande maioria dos pacientes apresenta algum grau de prejuízo cognitivo, mas aproximadamente 20 a 25% deles apresentam perfis neuropsicológicos dentro da faixa de normalidade. Entretanto, a normalidade neuropsicológica não exclui que haja prejuízo relacionado à doença. Uma parte destes pacientes realmente não apresenta déficits cognitivos, mas a outra é composta por pessoas que funcionam na faixa de normalidade, mas que teriam um potencial cognitivo maior se não desenvolvessem a doença. Ou seja, apresentam redução da capacidade cognitiva, mas,

provavelmente por terem uma reserva cognitiva maior, não cruzam a faixa de normalidade (Keefe & Fenton, 2007; Palmer et al., 2009). Estudos de análise de clusters identificaram que os pacientes podem ser agrupados em quatro grandes grupos gerais quanto ao seu prejuízo cognitivo: normais; prejuízo global e severo; e dois grupos intermediários com prejuízos de intensidade variáveis e uma ou duas dimensões cognitivas mais comprometidas (Palmer et al., 2009).

Quanto ao curso ao longo do tempo, sabe-se que graus variáveis de prejuízo cognitivo podem ser detectados na fase pré-mórbida, mesmo antes do início formal da síndrome clínica (Fuller et al., 2002). Em média, os jovens que irão desenvolver a esquizofrenia apresentam desempenho cognitivo meio DP abaixo dos controles (Kahn & Keefe, 2013). Estudos populacionais prospectivos identificaram declínios cognitivos bastante precoces (em torno de 10 anos antes do primeiro surto psicótico) nos sujeitos que viriam a desenvolver o transtorno (Reichenberg et al., 2010). Com o início da síndrome clínica, parece haver um pequeno declínio adicional no desempenho cognitivo global (Kahn & Keefe, 2013), que se situa em média entre 1/3 e 1/2 DP abaixo dos controles. Depois do seu desenvolvimento, o funcionamento cognitivo mantém-se relativamente estável ao longo do seu curso, podendo haver até uma leve melhora no início da fase de estabilização do primeiro episódio psicótico (Goldberg & Green, 2002; Palmer et al., 2009; Tandon et al., 2009). O curso de longo prazo do funcionamento cognitivo na esquizofrenia ainda é controverso, mas uma metanálise de estudos longitudinais que avaliaram os déficits cognitivos de pacientes de alto risco ou em primeiro episódio psicótico evidenciou que os prejuízos cognitivos se desenvolvem antes do primeiro surto psicótico e não encontrou evidência de declínio cognitivo (Bora & Murray, 2014). De uma forma geral, pacientes com esquizofrenia apresentam desempenho cognitivo de, em média, 1 a 2 DP abaixo dos controles saudáveis e que já estão em grande parte presentes antes do desenvolvimento do primeiro episódio psicótico. Estes dados apontam para o papel da dimensão cognitiva como central para a esquizofrenia, a ponto de alguns autores proporem que a condição não seja mais tratada como um transtorno psicótico, mas sim como um transtorno cognitivo (Kahn & Keefe, 2013).

Os déficits cognitivos, e em menor extensão os sintomas negativos, são responsáveis por grande parte do prejuízo funcional relacionado à esquizofrenia (Mohamed et al., 2008). As dificuldades que os pacientes apresentam em aprender novas informações, realizar tarefas de forma rápida e eficiente, recordar informações relevantes e resolver problemas do dia-a-dia impactam fortemente sua capacidade de ter um trabalho competitivo, tomar decisões, viver de forma independente ou interagir socialmente de forma adequada (Goldberg & Green, 2002). Ainda é controverso se domínios cognitivos específicos, tais como atenção/vigilância, funções executivas e memória de trabalho, contribuem mais ou menos para os desfechos funcionais negativos. Talvez o mais provável seja que

alguns construtos subjacentes a estes, tais como cognição social, que é a capacidade de inferir os estados mentais das outras pessoas, ou o potencial de aprendizagem dos indivíduos possam ser os mediadores desta relação entre déficits cognitivos e a funcionalidade (Bowie & Harvey, 2005; Goldberg & Green, 2002; M F Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Leifker, Bowie, & Harvey, 2009; Monteiro & Louzã, 2007; Palmer et al., 2009). A pesquisa dos impactos econômicos dos prejuízos neurocognitivos ainda é incipiente, mas evidências iniciais apontam para impactos negativos, principalmente relacionados aos desfechos ocupacionais e aos custos do tratamento (Furiak et al., 2014).

Em 2002, o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH, na sigla em inglês) lançou a iniciativa chamada “Pesquisa de Avaliação e Tratamento para Melhora da Cognição na Esquizofrenia” (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS*). Um de seus principais objetivos foi formular critérios pelos quais fármacos destinados à melhora cognitiva na esquizofrenia pudessem ser aprovados (Green & Nuechterlein, 2004; Marder & Fenton, 2004). Não havia, até então, consenso em relação aos domínios cognitivos mais atingidos na esquizofrenia e à bateria neuropsicológica mais adequada para avaliá-los. Este consenso foi uma das prioridades do MATRICS. De acordo com os autores, os critérios para identificação dos domínios cognitivos exigiam que apenas aqueles domínios independentes, ou fracamente relacionados aos demais, fossem incluídos. A decisão sobre a independência de um domínio poderia vir de estudos sobre sua base neurobiológica, sua resposta à medicação ou sua presença na análise fatorial de estudos neuropsicológicos com pacientes. Para ser reconhecido, um domínio cognitivo também necessitava ser reproduzível em vários estudos com portadores de esquizofrenia e também ser passível de intervenção. O resultado deste processo foi a identificação de sete dimensões cognitivas distintas, que estão acometidas na esquizofrenia. São elas: atenção sustentada e vigilância, memória operativa, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, velocidade de processamento, raciocínio e solução de problemas e compreensão de vocabulário. Este último domínio, por ser muito resistente a intervenções, foi retirado do protocolo do MATRICS (Nuechterlein et al., 2004). A cognição social, por outro lado, foi posteriormente adicionada como o sétimo domínio cognitivo do MATRICS (Salgado, 2008).

Portanto, o grande volume de pesquisa dos aspectos neurocognitivos da esquizofrenia nos últimos anos trouxe avanços na caracterização dos déficits e no reconhecimento de sua repercussão funcional. Sabe-se que déficits cognitivos estão presentes na grande maioria dos pacientes (em graus variáveis), já podem ser detectados nas fases pré-mórbidas, são persistentes, permanecendo relativamente estáveis ao longo do curso da doença, são poucos responsivos aos tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente e são fortes preditores de desfechos sociais e vocacionais desfavoráveis.

Apesar disso, pouco se avançou na compreensão dos substratos e mecanismos neurobiológicos que contribuem para sua ocorrência e isso se expressa na escassez de opções terapêuticas para seu tratamento. A falta de opções terapêuticas e o grande impacto dos prejuízos cognitivos no dia-a-dia dos pacientes com esquizofrenia evidenciam a importância de novas pesquisas que visem principalmente a compreensão dos mecanismos neurobiológicos responsáveis pela fisiopatologia desta dimensão psicopatológica, o que poderá contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que tragam avanços reais no seu tratamento. Descreveremos com mais detalhes as dimensões cognitivas que serão investigadas neste trabalho.

#### **1.1.4.1. Domínios cognitivos afetados na esquizofrenia**

Dentre os domínios cognitivos afetados na esquizofrenia, a atenção aparece consistentemente como um dos mais prejudicados. A atenção pode ser definida como a habilidade mental de selecionar para processamento ativo estímulos, memórias, pensamentos ou respostas que sejam comportamentalmente relevantes dentre outras não relevantes (Raz, 2004). Este conceito tem se expandido e hoje entende-se a atenção como importante para o controle voluntário dos pensamentos, afetos e ações, o que está envolvido com mecanismos de controle emocional e auto regulação do comportamento. Nos últimos anos, as técnicas de neuroimagem têm permitido avanços na caracterização dos processos neurais envolvidos com os mecanismos atencionais (Raz, 2004). Sabe-se hoje que a atenção não é um processo único e que diferentes áreas cerebrais mediam processos atencionais diferentes e, portanto, é possível caracterizar a atenção como um sistema orgânico, com sua anatomia funcional, circuitos e estrutura celular próprias (Posner & Fan, 2008).

Foram caracterizados três tipos de sistemas atencionais: alerta, orientação e seleção. O sistema de alerta, ou vigilância, é responsável por manter um estado de alta sensibilidade aos estímulos. As regiões cerebrais envolvidas são o *locus coeruleus*, córtex parietal e frontal direito e seu principal neuromodulador é a noradrenalina. O sistema de orientação permite a focalização da atenção e a seleção de informação do *input* sensorial. Envolve áreas parieto-temporais e é modulada pela acetilcolina. Já o sistema de seleção, ou atenção executiva, é o responsável pelos processos de monitoramento e resolução de conflitos entre pensamentos, sentimentos e respostas e é acionado em situações que exijam esforço mental persistente, planejamento, tomada de decisão, detecção de erros, respostas novas ou não completamente aprendidas ou situações difíceis ou perigosas. As áreas cerebrais envolvidas são o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal lateral, e a neuromodulação é exercida pela dopamina (Posner & Fan, 2008; Raz, 2004). Além da atenção, outras funções

cognitivas estão mais frequentemente afetadas nos pacientes com esquizofrenia e serão avaliadas neste trabalho. Descreve-se com mais detalhes as seguintes dimensões: memória episódica verbal, memória de trabalho, fluência verbal, planejamento e resolução de problemas (as últimas três relacionadas às funções executivas) e velocidade de processamento de informação (Nuechterlein et al., 2004).

A memória comporta processos complexos pelos quais o indivíduo codifica, armazena e resgata informações. Assim como a atenção, a memória não é um processo único, podendo ser dividida em componentes distintos determinadas por substratos neurais diversos. Pode ser classificada em memória de longa duração e memória operacional ou de trabalho. A memória de longa duração se divide em explícita ou declarativa, que é a capacidade de armazenamento e recordação consciente de experiências prévias, e memória implícita ou procedural, que é a habilidade para realizar algum ato ou comportamento que originalmente exigiu algum esforço consciente, mas que, com a prática, já não mais requer. A memória explícita é composta pelas memórias episódica (de eventos) e semântica (de fatos). A memória episódica refere-se ao sistema que permite o resgate de eventos pessoais com rótulo temporal, tais como o nascimento de um filho, o dia da formatura ou uma viagem. A memória episódica pode ser avaliada em testes tais como o resgate livre de uma lista de palavras (Abreu & Mattos, 2010).

As funções executivas consistem em um conjunto de processos cognitivos que, de forma integrada, permitem ao indivíduo direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e a adequação desses comportamentos, abandonar estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e, desse modo, resolver problemas imediatos, de médio e de longo prazo (Malloy-Diniz, Fuentes, Sedó, & Leite, 2008). Tais funções apresentam importante valor adaptativo, facilitando o gerenciamento e integração das outras habilidades cognitivas. Em situações em que há o comprometimento das funções executivas, o desempenho dos indivíduos em atividades complexas, sejam elas relacionadas ao trabalho, à vida familiar ou a outros domínios do cotidiano, é altamente prejudicado (Malloy-Diniz, De Paula, Loschiavo-Alvarez, Fuentes, & Leite, 2010).

Os déficits das funções executivas são relacionados ao comprometimento dos circuitos neurais pré-frontais e se manifestam clinicamente de formas distintas de acordo com os circuitos que apresentam maior nível de comprometimento. Os circuitos que envolvem conexões entre o cíngulo anterior e estruturas subcorticais, quando comprometidos, geralmente acarretam em manifestações comportamentais como apatia, desmotivação, dificuldades no controle atencional, e desinibição de respostas instintivas. Já o acometimento no circuito envolvendo a região pré-frontal dorsolateral acarreta dificuldades cognitivas relacionadas ao estabelecimento de metas, planejamento e solução de problemas, memória de trabalho, monitoração da aprendizagem e atenção, flexibilidade cognitiva,



abstração e julgamento. Por fim, os quadros que decorrem de lesões envolvendo os circuitos pré-frontais orbitofrontais são marcados por alterações abruptas da personalidade e do comportamento, estando presentes dificuldades em inibir comportamentos impróprios e tomar decisões que impliquem em postergar tendências imediatistas e considerar consequências de longo prazo (Malloy-Diniz et al., 2010).

Diversos processos cognitivos têm sido apontados como integrantes das funções executivas, tais como planejamento e resolução de problemas, controle inibitório, tomada de decisões, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, atenção, categorização, fluência e criatividade (Malloy-Diniz et al., 2010).

A memória de trabalho é o componente das funções executivas responsável pelo arquivamento temporário de informações, as quais serão disponibilizadas para outros processos cognitivos. É importante tanto para a realização de tarefas simples do dia-a-dia, tal como guardar um número de telefone, quanto para a aprendizagem na infância (alfabetização, leitura e matemática) (Abreu & Mattos, 2010). A avaliação da memória de trabalho pode ser realizada através de testes relativamente simples, tais como o teste de sequenciamento de dígitos (Malloy-Diniz et al., 2010).

A fluência é um processo executivo caracterizado pela capacidade do indivíduo de emitir uma série de comportamentos dentro de uma estrutura de regras específica. A medida mais tradicional para a avaliação da fluência verbal é a produção de palavras sob as categorias semânticas (ex., animais, partes do corpo, alimentos) e fonológicas (produção de palavras com as letras F, A e S) (Malloy-Diniz et al., 2010).

O planejamento consiste na capacidade de, a partir de um objetivo definido, estabelecer a melhor maneira de alcançá-lo levando em consideração a hierarquização de passos e a utilização de instrumentos necessários para a solução dos problemas. São habilidades complexas que estão diretamente relacionadas a outras funções executivas e sua avaliação requer o uso de situações em que, a partir de um problema pré-definido, o sujeito deva elaborar um plano de ação para obter a sua solução da forma mais eficiente possível. Um dos instrumentos mais utilizados para sua avaliação em contextos clínicos e de pesquisa é o Teste da Torre de Londres (Malloy-Diniz et al., 2010).

A velocidade de processamento de informação pode ser definida como a taxa na qual as operações mentais elementares podem ser realizadas, ou a velocidade das funções mentais e motoras (Brébion, Gorman, Malaspina, Sharif, & Amador, 2001). Apesar de a velocidade motora ser classificada como fazendo parte da dimensão de processamento de informação, alguns autores a consideram uma dimensão separada (Morrens et al., 2007). A velocidade de processamento de informação pode ser

medida pela tarefa de codificação de símbolos, por testes que medem a fluência verbal e pela tarefa motora com fichas (Nuechterlein et al., 2004).

### **1.1.5. Tratamento e prognóstico**

Inicialmente baseado em internações prolongadas e tratamentos de suporte e contenção, o tratamento da esquizofrenia sofreu uma mudança de paradigma no início da década de 1950 com a descoberta das propriedades antipsicóticas da clorpromazina (Delay, Deniker, & Harl, 1952; Laborit, Huguenard, & Alluaume, 1952). Esta verdadeira revolução científica impulsionou o desenvolvimento da moderna neuropsicofarmacologia e mudou radicalmente o manejo dos pacientes com esquizofrenia, permitindo sua desinstitucionalização e o convívio social. Passados quase 70 anos, e apesar da extensa pesquisa nesta área, os antipsicóticos continuam sendo a base do tratamento farmacológico da esquizofrenia. Existem atualmente mais de 60 fármacos desta classe, mas todos têm em comum o bloqueio do receptor D2 de dopamina como o único mecanismo de ação efetivo (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2010).

Todos os antipsicóticos apresentam eficácia significativa somente sobre as dimensões positiva e de desorganização da doença e não há diferença consistente na eficácia entre agentes individuais, com exceção da clozapina (Tandon et al., 2010). Os antipsicóticos apresentam efeitos limitados na melhora da atenção (Harvey & Keefe, 2001), mas inconsistentes para os outros domínios cognitivos afetados pela esquizofrenia (Mortimer, 1997) podendo até piorá-los (Green & Braff, 2001). O efeito cognitivo geral se relaciona com o benefício marginal sobre a atenção e a piora relacionada com os efeitos colaterais extrapiramidais e atividade anticolinérgica destes fármacos (Davidson et al., 2009; R. S. E. Keefe et al., 2007; Tandon et al., 2010).

O prognóstico e o desfecho da esquizofrenia ao longo do tempo são muito variáveis e heterogêneos, mas tem se tornado menos maligno ao longo do último século. O tratamento com antipsicóticos combinado com terapias psicossociais contribuiu para a melhora do prognóstico nas últimas décadas (Tandon et al., 2009, 2010). Apesar disso, a maior parte dos pacientes com a doença mantém graus variáveis de perdas funcionais e prejuízo social e vocacional, mantendo-se por muitos anos dependentes de familiares ou instituições. Este prognóstico limitado é fortemente influenciado pela persistência dos prejuízos cognitivos característicos da síndrome.

## 1.2. Genética da esquizofrenia

Segundo alguns autores, nós provavelmente aprendemos mais sobre a esquizofrenia nos últimos 10 anos do que nos últimos 100 (Green & Harvey, 2014) e este avanço surpreendente, mas ainda incipiente, se deu principalmente pelos avanços no entendimento da genética da esquizofrenia. Existem evidências preliminares de que a esquizofrenia não é uma entidade única, mas uma coleção de síndromes clínicas parcialmente sobrepostas, cada uma associada a um conjunto de variações genéticas relativamente distintas (Arnedo et al., 2015).

A constatação de que a esquizofrenia é influenciada por fatores genéticos é ponto pacífico na literatura. Os primeiros estudos familiares são do início do século XX (Rüdin, 1916 in (Kendler & Zerbin-Rüdin, 1996); Kahn, 1923; Schulz, 1932; Kallmann, 1938 in (Henriksen, Nordgaard, & Jansson, 2017)) e, a partir da segunda metade deste século, os dados se acumulavam e convergiam para o fato de que fatores genéticos contribuíam para entre 60 e 80% da variabilidade na população associada à síndrome (herdabilidade) (Sullivan et al., 2003). Apesar de terem sido criticados em suas bases metodológicas (Charney, 2012; Henriksen et al., 2017), os estudos de genética epidemiológica apontam com muita consistência para a participação de fatores genéticos, mas quais são eles e como contribuem para a etiologia da esquizofrenia ainda não é completamente compreendido.

Somente nos últimos 10 anos, a arquitetura genética da esquizofrenia começou a ser desvendada. Arquitetura genética refere-se ao número de *loci* gênicos que contribuem com o risco, distribuição das suas frequências alélicas e tamanhos de efeito, e a interação de alelos do mesmo gene e de genes diferentes, elementos estes que contribuem para a relação entre genótipo e fenótipo. Compreender a arquitetura genética de um traço complexo é a base na qual o progresso em dissecar sua etiologia é construído (Gratten, Wray, Keller, & Visscher, 2014).

A primeira fase de estudos genéticos moleculares na esquizofrenia foi composta de estudos de análise de ligação (*linkage*) e de genes candidatos. Ao longo dos anos 1990 e 2000, diversos estudos de associação de casos e controles identificaram dezenas de possíveis associações entre variações genéticas e o risco para a esquizofrenia (Owen, Craddock, & O'Donovan, 2005). Apesar de achados promissores iniciais (Badner & Gershon, 2002; Ng et al., 2009), logo se percebeu que a dificuldade na replicação de seus resultados apontava para suas limitações metodológicas (Gejman, Sanders, & Kendler, 2011). O artigo de 2008 de Sanders e colaboradores foi um grande esforço para identificar genes associados à esquizofrenia utilizando o método de gene candidato, com a maior amostra já reunida até então (quase 1900 pacientes e 2000 controles). Seus resultados não confirmaram a hipótese

inicial (Sanders et al., 2008) e trouxeram grande pessimismo ao campo de estudo das bases genéticas da esquizofrenia (Hamilton, 2008).

A grande revolução neste campo se deu a partir de 2008, com a realização dos primeiros estudos de associação de genoma completo (*genome wide association studies* – GWAS). Além de analisar milhares de variações ao mesmo tempo, as enormes amostras aumentaram o poder destes estudos de identificar variações com pequenos tamanhos de efeito e possibilitaram a identificação de centenas de genes potencialmente associados à esquizofrenia e que tiveram seus resultados replicados. O primeiro resultado positivo de GWAS na esquizofrenia apareceu em 2009. Os pesquisadores do *International Schizophrenia Consortium* – ISC reuniram esforços de diversos grupos de pesquisa e analisaram o genoma de mais de 8.000 pacientes e 19.000 controles. Os resultados forneceram suporte robusto para o modelo poligênico da síndrome, sugerindo que pelo menos 1/3 da sua variabilidade genética poderia ser explicada por variantes comuns de efeito individual pequeno (Purcell et al., 2009). Um segundo esforço de colaboração internacional, o *Psychiatric Genomics Consortium* – PGC, identificou mais 13 *loci* associados à síndrome e estimou que 8.300 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) comuns contribuiriam para o seu risco (Ripke et al., 2013). Em 2014, foi publicado o maior estudo GWAS na esquizofrenia realizado até o momento. Este grande empreendimento científico, que contou com a colaboração de diversos grupos de pesquisa do mundo todo, analisou o genoma de quase 37.000 pacientes e 11.3000 controles e identificou 128 SNPs em 108 *loci* (83 dos quais identificados pela primeira vez) que foram estatisticamente associados à esquizofrenia (Ripke et al., 2014).

Apesar dos avanços inegáveis, ficou claro que variações genéticas comuns só poderiam explicar entre 1/3 a 1/2 da variabilidade genética da esquizofrenia (Arnedo et al., 2015; Purcell et al., 2009). Em outras palavras, uma proporção significativa da variância na sua predisposição genética não é relacionada às variantes comuns (Henriksen et al., 2017). Evidências mais recentes sugerem que variações genéticas raras (presentes em menos de 1% da população), mas altamente penetrantes, que incluem variações no número de cópias (CNVs, na sigla em inglês), variações de nucleotídeo único (SNVs, na sigla em inglês) e inserções e deleções menores (indels), contribuiriam significativamente para o risco genético da esquizofrenia (Henriksen et al., 2017). Existem evidências sólidas de que CNVs herdados e não-herdados (*de novo*) também contribuem para a arquitetura genética da doença (Bustamante et al., 2017; Kirov et al., 2012; Levinson et al., 2011; Xu et al., 2008).

Em suma, estudos genéticos pré-moleculares e moleculares demonstraram com um grande nível de certeza que as variações genéticas constituem um fator de risco importante para a esquizofrenia. As evidências atuais apontam para uma arquitetura genética altamente complexa, heterogênea e

poligenênica, sendo o risco para seu desenvolvimento relacionado com a combinação de inúmeras (talvez milhares) variações comuns de efeitos individuais muito pequenos (SNPs) com variações genéticas muito raras (CNVs), mas altamente penetrantes e de maior tamanho de efeito (Gratten et al., 2014; Henriksen et al., 2017; Ripke et al., 2014).

Apesar destas noções gerais, ainda não compreendemos como estas variantes combinam-se entre si e com fatores ambientais para influenciar a patogênese e heterogeneidade fenotípica da esquizofrenia (Gratten et al., 2014). O fato de estarmos utilizando como referência uma entidade fenotipicamente heterogênea, certamente dificulta a identificação de suas bases genéticas. As evidências apontam que os “genes da esquizofrenia” não codificam a esquizofrenia *per se*, mas sim construtos clínicos mais amplos, tais como sintomas positivos, negativos ou déficits neurocognitivos (Tandon et al., 2008b). Como já ressaltado, a esquizofrenia é uma síndrome etiologicamente complexa, na qual uma vasta gama de fatores predisponentes ambientais interagem com fatores genéticos de vulnerabilidade ao longo do desenvolvimento, podendo afetar diversos mecanismos moleculares e neurodesenvolvimentais-chave (Horváth & Mirnics, 2015). Esta heterogeneidade etiológica é refletida pela heterogeneidade clínica que caracteriza a síndrome. Para reduzir o “ruído” que a heterogeneidade fenotípica traz para os estudos genéticos, a pesquisa redirecionou seu foco para a definição de endofenótipos (Gottesman & Gould, 2003), ou seja, traços biológicos que são relacionados com as doenças, mas que são estado-independente e estariam mais próximos dos determinantes genéticos do que o fenótipo comportamental completo (Bustamante et al., 2017; Touloupoulou et al., 2007). A busca pelos determinantes genéticos dos endofenótipos da esquizofrenia tem tido resultados promissores. Dois estudos caracterizaram a arquitetura genética de 25 endofenótipos da esquizofrenia, dentre os quais diversos eram neurocognitivos, tais como memória verbal, memória de trabalho, atenção e vigilância (Greenwood et al., 2011, 2016).

### **1.2.1. Genética da disfunção cognitiva na esquizofrenia**

Os prejuízos neurocognitivos são considerados endofenótipos da esquizofrenia (Gur et al., 2007). São estáveis, estão presentes em formas atenuadas em parentes de primeiro grau sem a doença, são presumivelmente geneticamente mais simples do que o fenótipo comportamental e podem ser aferidos com alta confiabilidade (Braff, Freedman, Schork, & Gottesman, 2007). Além disso, estão entre os traços com maior herdabilidade (Michael F. Green & Harvey, 2014). A arquitetura genética de alguns domínios neurocognitivos avaliados por testes neuropsicológicos e medidas neurofisiológicas tem sido caracterizada como endofenótipos. A iniciativa *Consortium on the Genetics of Schizophrenia* – COGS

é uma colaboração de diversos grupos de pesquisa que examina a arquitetura genética de endofenótipos quantitativos em famílias de pacientes com esquizofrenia, a partir do pressuposto de que estes traços estariam mais próximos de seus determinantes genéticos e, assim, seriam mais fáceis de serem identificados (Gur et al., 2007). Os achados indicam alta herdabilidade e sugerem associação de genes candidatos com diversas alterações neurocognitivas, tais como memória verbal, memória de trabalho, atenção/vigilância e cognição social (Greenwood et al., 2011). Por sua vez, a iniciativa CogGene, uma base de dados colaborativa, visa determinar em que extensão dados relativos a associações genéticas com o fenótipo esquizofrenia poderiam ser enriquecidos examinando-se correlações dos mesmos alvos genéticos com fenótipos cognitivos. Esta abordagem pode ser considerada uma triangulação na busca por genes que estariam na intersecção entre esquizofrenia e déficits cognitivos (Bilder, Howe, Novak, Sabb, & Parker, 2011).

Ademais, o estudo das bases genéticas das funções cognitivas normais também tem contribuído para começarmos a decifrar os determinantes das disfunções neurocognitivas da síndrome. Assim como a esquizofrenia, as funções cognitivas são fenótipos complexos e poligênicos, determinados pela interação complexa entre fatores ambientais e genéticos (Smeland & Andreassen, 2018). Na maior metanálise de estudos GWAS que buscou identificar as bases genéticas dos domínios cognitivos em uma amostra de mais de 300.000 pessoas, pesquisadores encontraram associação entre 148 *loci* e 709 genes e a função cognitiva global de voluntários saudáveis. Dentre os *loci* identificados, alguns deles também já foram associados à esquizofrenia (Davies et al., 2018).

Condizentes com estes achados, diversos estudos têm evidenciado sobreposição genética entre funções cognitivas normais e as doenças neurodesenvolvimentais, em especial a esquizofrenia. Estudos pré-moleculares em gêmeos identificaram herdabilidade compartilhada entre memória episódica (Owens et al., 2011), memória de trabalho e função cognitiva global (Toulopoulou et al., 2007, 2010) e esquizofrenia. O primeiro estudo de genética molecular que demonstrou evidência de sobreposição genética entre habilidade cognitiva geral e esquizofrenia testou a hipótese clássica do endofenótipo cognitivo, que diz que alelos associados com habilidade cognitiva reduzida também estariam associados com o risco para a síndrome. Os pesquisadores calcularam o escore cognitivo poligênico de uma grande amostra de casos e controles e identificaram que os pacientes apresentavam em média menos genes associados ao melhor desempenho cognitivo e mais genes associados ao pior desempenho cognitivo. O uso do escore foi replicado em mais duas amostras de pacientes e foi capaz de prever os casos de esquizofrenia. O estudo foi complementado por uma análise de endofenótipo reverso, no qual quatro polimorfismos que haviam sido associados com a esquizofrenia em GWAS de grande escala foram associados significativamente com a habilidade cognitiva geral em voluntários saudáveis.

Além disso, houve associação entre o escore poligênico para esquizofrenia e habilidade cognitiva nos pacientes (Lencz et al., 2014). Em outro estudo, pesquisadores encontraram associação entre o escore de risco genético derivado do PGC e o pior QI de execução (inteligência fluida) aos 8 anos em uma amostra de 5.000 crianças. O escore cognitivo poligênico também foi calculado e encontrou-se associação deste com risco para esquizofrenia em outra amostra de pacientes (Hubbard et al., 2016).

Variantes genéticas associadas ao desempenho acadêmico, medida que se relaciona com o desempenho cognitivo global, foram relacionadas à esquizofrenia, evidenciando sobreposição genética parcial de 29 *loci* (Hellard et al., 2016). Confirmando estes achados, pesquisadores identificaram 21 *loci* que influenciam conjuntamente pacientes com a síndrome e traços cognitivos, tais como raciocínio verbal-numérico, tempo de reação e função cognitiva geral (Smeland et al., 2017).

Em um interessante estudo utilizando análise de co-expressão de redes gênicas, pesquisadores identificaram um módulo de 150 genes expressos no cérebro humano que foi associado ao desempenho cognitivo em diversas tarefas e também com risco para doenças neurodesenvolvimentais, tais como a esquizofrenia e a deficiência intelectual (Johnson et al., 2016). Além de SNPs, mutações de grande efeito também foram implicadas na arquitetura genética comum das doenças neurodesenvolvimentais. Pesquisadores identificaram diversas mutações *de novo* que eram comuns a pacientes com esquizofrenia, deficiência intelectual e autismo. Análise de redes de co-expressão gênica sugerem que estes genes participavam de mecanismos de desenvolvimento e sinalização neural, o que sugere vias moleculares comuns a estas doenças (Li et al., 2016).

Em conjunto, estes achados sugerem fortemente que a esquizofrenia compartilha bases genéticas com outras condições nas quais os prejuízos cognitivos são um traço fenotípico central e apontam para a existência de bases genéticas comuns para os prejuízos de habilidades cognitivas. Evidências sugerem que estes genes fariam parte de redes complexas que influenciariam vias moleculares e mecanismos fisiopatológicos comuns relacionados com o desenvolvimento, plasticidade e conectividade neural (Horváth & Mirnics, 2015), processos que formariam as bases neurobiológicas das funções cognitivas (Bustamante et al., 2017).

Apesar dos avanços das técnicas de genética molecular e dos resultados animadores dos estudos citados, a pesquisa das bases genéticas das disfunções neurocognitivas da esquizofrenia ainda não produziu resultados definitivos. Uma recente revisão dos estudos de genética molecular e cognição na esquizofrenia encontrou achados conflitantes. Os primeiros estudos de associação de casos e controles encontraram relação entre prejuízos neurocognitivos e variações de genes relacionados a

neurotransmissão (dopaminérgicos, glutamatérgicos e serotoninérgica), neurodesenvolvimento e neuroplasticidade, mas que são inconsistentes e não foram confirmados pelos achados mais recentes dos estudos GWAS (Zai, Robbins, Sahakian, & Kennedy, 2017). Estudos mais recentes de associação de genoma completo evidenciaram resultados interessantes. Pesquisadores calcularam o escore poligênico de risco para um conjunto de genes da via da molécula de adesão celular (*cell adhesion molecule*, CAM), que foi associada tanto à psicose, quanto a disfunção neurocognitiva, e identificaram associação entre a maior presença de alelos de risco e pior performance em testes de memória e atenção em pacientes (Hargreaves et al., 2014). Em uma análise de GWAS de habilidades cognitivas em pacientes com esquizofrenia, duas variações do gene de canais de sódio SCN2A foram associados significativamente com a performance cognitiva global dos pacientes e de seus parentes de primeiro grau não afetados, o que indica ser improvável que a associação com a doença seja devido a um epifenômeno da condição, tal como o uso de medicação (Dickinson et al., 2014). Já Cosgrove e colaboradores encontraram associação entre alelos de risco do gene dos canais de cálcio CACNA1C e pior desempenho em testes de memória de trabalho no grupo de pacientes (Cosgrove et al., 2017). Estes achados sugerem a participação de diversas vias moleculares e conjuntos de genes na gênese dos déficits neurocognitivos da esquizofrenia.

### **1.3. Sistema Endocanabinóide**

O sistema endocanabinóide (SEc) é um sistema neuromodulador lipídico que exerce importante função fisiológicas sobre diversos sistemas orgânicos (Kano, Ohno-shosaku, Hashimoto-dani, & Uchigashima, 2009). No sistema nervoso central (SNC), atua em processos neurodesenvolvimentais precoces (Basavarajappa, Nixon, & Arancio, 2009) e em processos fisiológicos mais tardios, tais como regulação da neurotransmissão (Melis & Pistis, 2012) e plasticidade sináptica (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto-dani, 2012; Lu & MacKie, 2016). Diversas alterações do SEc foram descritas em pacientes com esquizofrenia (para uma revisão, ver (Ferretjans, Moreira, Teixeira, & Salgado, 2012)) e apontam para seu envolvimento na fisiopatologia da síndrome e, em particular, na dos déficits das habilidades cognitivas. A seguir, descreveremos detalhes da fisiologia do sistema e das evidências de sua associação com a esquizofrenia.



### 1.3.1. Fisiologia do sistema endocanabinóide

O S<sub>EC</sub> é composto por ligantes endógenos (endocanabinóides – ECbs), dois receptores principais e enzimas envolvidas na síntese e degradação de seus componentes. Os principais endocanabinóides são a anandamida (araquidonoil etanolamina, AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que são neuromoduladores lipídicos, derivados do ácido araquidônico da membrana celular, e produzidos sob demanda (Lu & MacKie, 2016). A AEA é formada pela clivagem de um precursor fosfolipídico, o N-araquidonoil-fosfotidiletanolamina (NAPE), uma reação catalisada pela fosfolipase D específica (NAPE-PLD). Além disso, a alfa/beta hidrolase 4 (*alpha/beta domain-containing hydrolase 4*, ABHD4) também pode participar da síntese da AEA (Lu & MacKie, 2016). A formação do 2-AG, um monoglicerídeo, é realizada em duas etapas, catalisadas pela fosfolipase C beta (PLC $\beta$ ) e diacilglicerol lipase (DAGL), respectivamente. Uma vez formados, os endocanabinóides ligam-se aos receptores endocanabinóides da mesma célula que os produziu ou podem ser liberados no espaço extracelular onde podem atingir os terminais pré-sinápticos (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005; Piomelli, 2003). A ação dos endocanabinóides é limitada por dois mecanismos complementares. Primeiro, parecem ser recaptados por uma combinação de mecanismos, tais como difusão passiva através de gradiente de concentração e transportadores de membranas ou proteínas intracelulares que fariam o transporte dos endocanabinóides até seus locais de degradação citoplasmático, mas um verdadeiro transportador ainda não foi identificado e a questão da recaptção dos endocanabinóides ainda é inconclusiva (Fowler, 2012, 2013). Logo em seguida são degradados por duas enzimas: hidrolase de ácidos graxos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH), que degrada a AEA, e a monoacilglicerol lipase (*monoacylglyceride lipase*, MAGL), que degrada o 2-AG (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005; Fernandez-Espejo, Viveros, Núñez, Ellenbroek, & Rodriguez De Fonseca, 2009; Kano et al., 2009). Além disso, outras vias de degradação foram propostas. A AEA também pode ser degradada pelas enzimas NAAA (N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase) e ciclooxigenase-2 (COX-2), enquanto o 2-AG pode ser alternativamente degradado pela COX-2 e alfa/beta hidrolases 6 e 8 (ABHD6 e ABHD8) (De Petrocellis & Di Marzo, 2009; Lu & MacKie, 2016). Além da AEA e 2-AG, a palmitoiletanolamida (PEA) e a oleoiletanolamida (OEA) também atuam na neuromodulação canabinérgica (Mackie & Stella, 2006) e pertencem a família dos agonistas endógenos dos receptores PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) (Pistis & Melis, 2010)

Os endocanabinóides exercem suas funções quando interagem com receptores específicos. Os receptores endocanabinóides pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (Howlett, 2002). A maior parte da expressão do receptor endocanabinóide tipo 1 (CB1R) ocorre no SNC, em neurônios e células da glia, mas também foi localizado em tecidos periféricos, tais como testículos,

microcirculação e sistema endócrino (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005; Lu & MacKie, 2016). As áreas cerebrais que mais expressão CB1R são o hipocampo, córtex cingulado e entorrinal, giro frontal, complexo amigdalóide, substância negra e regiões do cerebelo. Em nível celular, os CB1R estão presentes em neurônios gabaérgicos e glutamatérgicos (Breivogel & Sim-Selley, 2009; Fride, 2005). Por outro lado, o receptor endocanabinóide tipo 2 (CB2R) apresenta maior expressão em tecidos e células imunes periféricas, mas estudos em modelos animais também o identificaram, embora em menor quantidade que o CB1R, em áreas do SNC, tais como áreas corticais, estriado, hipocampo, amígdala, cerebelo e tronco encefálico (Onaivi et al., 2008). O gene que codifica o CB1R (CNR1) localiza-se no cromossomo 6 (6q14-q15), enquanto que o gene que codifica o CB2R (CNR2) localiza-se no cromossomo 1 (1p35-p36.1) (Lutz, 2002; Miller & Devi, 2011). Receptores não-ECbs também foram identificados. O receptor vanilóide TRPV1 (*transient receptor potential channel*) é ativado pela AEA em algumas situações (Zygmunt et al., 1999). A AEA também interage com os receptores PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) (Bouaboula et al., 2005), com efeitos significativos sobre a transcrição gênica (O’Sullivan, 2007). A tabela 1 descreve os principais componentes do SEc.

TABELA 1. Principais componentes do sistema endocanabinóide:

Endocanabinóides	Anandamida (AEA)	2- araquidonoil glicerol (2-AG)
Enzimas de síntese	NAPE-PLD	DAGL
	ABHD4	PLC $\beta$
Enzimas de degradação	FAAH	MAGL
	NAAA	COX-2
	COX-2	ABHD6 e 12
Receptores ECbs	CB1R	CB1R
	CB2R	CB2R
Receptores não-ECbs	TRPV1	
	PPAR	-

### 1.3.2. Funções do sistema endocanabinóide no sistema nervoso central

No sistema nervoso central, o SEc exerce função inibitória sobre as sinapses gabaérgicas e glutamatérgicas, atuando como mensageiros retrógrados produzidos sob demanda. Foram descritos três formas de plasticidade sináptica mediada pelo SEc: (1) supressão da inibição induzida por despolarização (*depolarization-induced supression of inhibition*, DSI) e supressão da excitação

induzida por despolarização (*depolarization-induced suppression of excitation*, DSE); (2) supressão da inibição induzido por receptor metabotrópico (*metabotropic-induced suppression of inhibition*, MSI) e supressão da excitação induzido por receptor metabotrópico (*metabotropic-induced suppression of excitation*, MSE); e (3) depressão de longo prazo mediada por endocanabinóides (*long-term depression*, LTD) (Lu & MacKie, 2016). Os processos de plasticidade sináptica de curto prazo são importantes para a coordenação do fluxo de informações em redes neurais, enquanto os de longo prazo tem papel importante na consolidação e remodelamento das sinapses. De forma geral, o SEc otimiza a comunicação sináptica através da eliminação do fluxo de informação em sinapses específicas, garantindo assim um ajuste fino do processamento de informação em circuitos neurais (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005). No hipocampo, os processos de plasticidade sináptica modulados pelo SEc têm importante participação nos mecanismos de aprendizagem, consolidação e extinção de memórias (Davies, Pertwee, & Riedel, 2002), enquanto que no cerebelo e núcleos da base regulam circuitos envolvidos com a aprendizagem implícita e rotinas motoras (de Fonseca, Del Arco, Martin-Calderon, Gorriti, & Navarro, 1998). No *nucleus accumbens*, participa da regulação do sistema de recompensa e comportamentos motivados através da modulação da neurotransmissão dopaminérgica (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005). Na amígdala, é importante no processo de extinção de memórias aversivas e do medo condicionado (Gaetani, Cuomo, & Piomelli, 2003; Marsicano, Wotjak, & Azad, 2002).

Além das importantes funções fisiológicas que exerce no cérebro adulto, o SEc parece ter papel central nos processos de neurodesenvolvimento, tanto no período pré-natal, como durante a infância e adolescência (Basavarajappa et al., 2009). O SEc influencia diversos processos neurodesenvolvimentais embrionários, tais como a designação, sobrevivência (Guzmán, Sánchez, & Galve-Roperh, 2002) e conectividade sináptica (Mulder et al., 2008) das células neurais progenitoras. O sistema nervoso em desenvolvimento contém níveis elevados de expressão do CB1R (Glass, Faull, & Dragunow, 1997) e sua localização vai mudando ao longo do tempo (Berrendero et al., 1998; Romero et al., 1997). O SEc também está envolvido nos processos de alongamento axonal (Bisogno et al., 2003; Williams, Walsh, & Doherty, 2003) e astrogliogênese (Aguado et al., 2006). Além disso, a participação do SEc em processos neurodesenvolvimentais contribui para o balanço adequado entre a proliferação de células progenitoras e a morte celular programada, o que garante a geração da quantidade certa de células durante o desenvolvimento cerebral (Basavarajappa et al., 2009).

Consistente com sua participação em processos neurodesenvolvimentais, há evidências de que a exposição perinatal a canabinóides exógenos modifica a maturação de outros sistemas de neurotransmissão e está relacionado à alterações comportamentais durante a vida adulta

(Basavarajappa et al., 2009; Fernandez-Ruiz, Berrendero, Hernandez, & Ramos, 2000). Existem evidências em humanos e modelos animais de que a exposição intrauterina a agonistas canabinóides altera o desenvolvimento do sistema dopaminérgico (Dinieri et al., 2011; Moreno, Manuel, Escuredo, & Rodri, 2003), a diferenciação de interneurônios gabaérgicos (Saez, Aronne, Caltana, & Brusco, 2014; David W. Volk & Lewis, 2016) e glutamatérgicos (Bossong & Niesink, 2010; Saez et al., 2014; Suárez et al., 2004), além de interferir em processos que regulam a sinaptogênese (Berghuis et al., 2007) e plasticidade sináptica de curto e longo prazo (Lu & MacKie, 2016; Mereu et al., 2003), todos processos relevantes na fisiopatologia da esquizofrenia. Insultos precoces ou mais tardios ao SEc, tais como exposição perinatal ou uso de cannabis durante a adolescência, podem alterar seu papel fisiológico sobre o desenvolvimento do SNC e explicar a associação entre uso precoce de maconha e risco para o desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida (Basavarajappa et al., 2009; Bossong & Niesink, 2010). Outro conjunto de evidências aponta para uma associação entre exposição perinatal à cannabis e maturação anormal do SNC, como também déficits cognitivos e atencionais em crianças (Gruber & Pope, 2002; Jacobus, Bava, Cohen-Zion, Mahmood, & Tapert, 2009).

Assim, a atividade de sistemas neurotransmissores específicos no cérebro adulto é o resultado de uma sequência temporalmente ordenada que ocorre durante o desenvolvimento precoce do SNC. Perturbações neste padrão podem levar a alterações nas funções fisiológicas relacionadas a estes sistemas. Por exemplo, um atraso na expressão de genes implicados na síntese de receptores em um momento desenvolvimental específico podem resultar em alterações em algumas atividades relacionadas às funções fisiológicas destes receptores (Basavarajappa et al., 2009) e contribuir para alterações comportamentais em um momento posterior da vida do indivíduo.

### **1.3.3. Evidências de envolvimento do sistema endocanabinóide na etiologia da esquizofrenia**

Quatro linhas de evidência apontam para o envolvimento do SEc na fisiopatologia da esquizofrenia (Cohen, Solowij, & Carr, 2008; Fernandez-Espejo et al., 2009; Müller-Vahl & Emrich, 2008; Parolaro, Realini, Viganò, Guidali, & Rubino, 2010; Sewell, Ranganathan, & D'Souza, 2009; Hiroshi Ujike & Morita, 2004): (1) estudos epidemiológicos e de intervenção que avaliaram a relação entre consumo de cannabis e esquizofrenia; (2) estudos que identificaram alterações centrais e periféricas nos níveis de endocanabinóides; (3) estudos que identificaram alterações de expressão de receptores endocanabinóides no SNC e na periferia; e (4) estudos que avaliaram polimorfismos genéticos de elementos do SEc e sua associação com a doença.

A relação entre o uso de cannabis e esquizofrenia é conhecida há décadas. Há evidências substanciais de que o consumo de maconha é um fator de risco para o desenvolvimento de psicose em sujeitos geneticamente predispostos, pode levar a evolução desfavorável de pacientes portadores de esquizofrenia e pode afetar o desenvolvimento cerebral durante a adolescência, aumentando o risco de esquizofrenia na idade adulta (Moore et al., 2007; Stefanis et al., 2004; J van Os et al., 2002; Verdoux & Tournier, 2004). Além disso, a intoxicação aguda pela cannabis pode levar a sintomas semelhantes a estados psicóticos: confusão, delírios paranoides, alucinações, embotamento afetivo, ansiedade e agitação (D'Souza et al., 2004). O consumo crônico pode se associar a efeitos similares aos sintomas negativos da esquizofrenia, tais como embotamento afetivo, falta de espontaneidade, retardo psicomotor e retraimento emocional (Sewell et al., 2009). Um aspecto importante da relação entre canabinóides e esquizofrenia, e que é central para a realização do presente trabalho, é a semelhança entre os prejuízos cognitivos encontrados em usuários de cannabis e os déficits cognitivos dos pacientes com esquizofrenia, o que aponta na direção de um possível substrato fisiopatológico comum entre os dois fenômenos. O uso agudo de cannabis está associado a prejuízos cognitivos transitórios. O consumo crônico e pesado, especialmente quando iniciado antes dos 15 anos, pode estar associado com déficits de memória, atenção sustentada e funções executivas, os quais são muito similares aos encontrados nos pacientes com esquizofrenia. A exposição pré-natal ou na adolescência tem mais chance de ocasionar as alterações cognitivas (Sewell et al., 2009; Solowij et al., 2002; Solowij & Michie, 2007). Além disso, estudos em modelos animais demonstraram que a administração de canabinóides exógenos altera medidas neurofisiológicas de filtragem sensorial (Dissanayake, Zachariou, Marsden, & Mason, 2008; Fernandez-Espejo et al., 2009).

Níveis aumentados de anandamida foram identificados no líquido dos pacientes durante o período pré-mórbido (Dagmar Koethe et al., 2009) e também na fase sintomática da esquizofrenia e foi sugerido que o aumento do endocanabinóide seria um mecanismo compensatório e protetor contra o estado hiperdopaminérgico característico da psicose (Giuffrida et al., 2004).

Estudos que avaliaram a expressão de CB1R em regiões córtico-límbicas de pacientes em relação aos controles mostraram resultados contraditórios, mas sustentam a hipótese de que existe uma alteração da regulação da expressão de CB1R em áreas cerebrais envolvidas com a esquizofrenia (Ceccarini et al., 2010; Dalton, Long, Weickert, & Zavitsanou, 2011; Dean, Sundram, Bradbury, Scarr, & Copolov, 2001; Eggen, Hashimoto, & Lewis, 2008; Eggen, Stoyak, Verrico, & Lewis, 2010; Jenko et al., 2012; D. Koethe et al., 2007; Newell, Deng, & Huang, 2006; Urigüen et al., 2009; Wong et al., 2010; Zavitsanou, Garrick, & Huang, 2004). Pacientes com esquizofrenia apresentaram maior expressão de CB1R no córtex pré-frontal (CPF) (Dean et al., 2001) e córtex cingulado (Newell et al., 2006;

Zavitsanou et al., 2004). Além de alteração da expressão de receptores centrais, alterações periféricas foram descritas. Nosso grupo encontrou associação entre a expressão periférica de receptores endocanabinóides e desempenho cognitivo na esquizofrenia, evidenciando que os pacientes com o pior desempenho cognitivo apresentavam maior expressão de CB1R e CB2R em linfócitos periféricos (Ferretjans et al., 2014). Corroborando estes achados, pesquisadores encontraram associação entre expressão proteica de componentes do SEc e memória de trabalho em pacientes com esquizofrenia em primeiro episódio psicótico (Bioque et al., 2016).

Os estudos de gene candidato que avaliaram a associação entre variações dos genes dos receptores endocanabinóides e o risco para esquizofrenia encontraram resultados contraditórios. O gene mais estudado foi o CNR1, com 15 estudos. Ao todo, 15 variações diferentes foram testadas. Cinco estudos encontraram associação positiva (Ballon et al., 2006; Chavarría-Siles et al., 2008a; Martínez-Gras et al., 2006; H Ujike et al., 2002) e 12 estudos não encontraram associação dos polimorfismos com o risco para a esquizofrenia (Bae et al., 2014; Copoglu et al., 2015; Costa et al., 2013; Hamdani et al., 2008; Krebs, M.O., Leroy, S., Duaux, E., Bourdel, M.C., Griffon, N., Laqueille, X., Dervaux, A., Gorwood, P., Olie, J.P., Loo, H., Poirier, 2002; Leroy et al., 2001; Monteleone, Milano, Petrella, Canestrelli, & Maj, 2010; Tsai, Wang, & Hong, 2000; H Ujike et al., 2002; Zammit et al., 2007). Além disso, polimorfismos do gene CNR1 foram associados à predisposição à esquizofrenia hebefrênica, o subtipo com maior prevalência de déficits cognitivos (Chavarría-Siles et al., 2008b; Ujike et al., 2002).

Ao todo, 8 estudos avaliaram o polimorfismo rs1049353 do CNR1, com uma associação positiva (Costa et al., 2013) e 7 negativas (Copoglu et al., 2015; Hamdani et al., 2008; Leroy et al., 2001; Monteleone et al., 2010; Seifert, Ossege, Emrich, Schneider, & Stuhmann, 2007; H Ujike et al., 2002; Zammit et al., 2007). A associação do polimorfismo rs12720071 do CNR1 com a esquizofrenia foi testada por somente 1 estudo (Costa et al., 2013), que não encontrou relação significativa.

Três estudos avaliaram a associação do CNR2 com o transtorno, testando um total de 8 SNPs. Dois estudos encontraram associação positiva (Ishiguro et al., 2010; Tong et al., 2013) e 2 estudos não encontraram associação (Bae et al., 2014; Ishiguro et al., 2010). Dois estudos avaliaram o polimorfismo rs2229579 do CNR2, com uma associação positiva (Tong et al., 2013) e uma negativa (Ishiguro et al., 2010).

### **1.3.4. Variações genéticas do sistema endocanabinóide e alterações cognitivas na esquizofrenia**

As habilidades cognitivas são consideradas traços complexos, ou seja, multifatoriais, com a participação de fatores ambientais e genéticos, sendo estes últimos provavelmente relacionados a variações em diversos genes cada um contribuindo com pequenos tamanhos de efeito (Plomin, Haworth, & Davis, 2009). Uma das estratégias para compreendermos os contribuintes etiológicos dos déficits cognitivos da esquizofrenia é o estudo dos genes envolvidos com estes prejuízos (Gur et al., 2007), ou seja, encontrar a ligação entre o genótipo e fenótipo intermediários, teoricamente menos complexos geneticamente do que a síndrome completa.

Várias linhas de evidência apontam para o possível envolvimento de variações de elementos do SEc com o desempenho cognitivo no geral e os prejuízos da esquizofrenia em particular. Em modelos animais, a deleção do gene CNR2 associou-se a alterações cognitivas semelhantes às encontradas na esquizofrenia, tais como disfunção de memória de curto e longo prazo (Ortega-Alvaro, Aracil-Fernández, García-Gutiérrez, Navarrete, & Manzanares, 2011). Além disso, alguns trabalhos sugerem a associação de polimorfismos do SEc com alterações de processamento cognitivo em sujeitos normais, etilistas e pacientes com esquizofrenia. Johnson e colaboradores encontraram redução da amplitude da onda P300 (potencial evocado relacionado com mecanismos atencionais e memória de trabalho) em usuários de álcool homozigotos para o polimorfismo de repetição (AAT)<sub>n</sub> do gene CNR1 (Johnson et al., 1997). Stadelmann e colaboradores encontraram redução de amplitude e aumento de latência da onda P300 em indivíduos saudáveis portadores da mesma variação do gene CNR1 e que foram expostos ao tetra-hidrocanabinol (THC), o principal componente psicoativo da cannabis, o que sugere a participação do CB1R nos mecanismos neurais dos sistemas envolvidos com a atenção e memória de trabalho (Stadelmann et al., 2011). Ruiz-Contreras e colaboradores encontraram resultados semelhantes, demonstrando que polimorfismos do gene CNR1 (variações (AAT)<sub>n</sub> e polimorfismo rs2180619) associaram-se a menor eficiência da memória de trabalho, processamento atencional e aprendizado procedural em sujeitos saudáveis (Ruiz-Contreras et al., 2014; Alejandra E. Ruiz-Contreras et al., 2011, 2013, 2017).

Outros estudos avaliaram a interação entre variações do CNR1 e uso de cannabis. Krebs e colegas encontraram associação de variações do CNR1 com risco de jovens saudáveis apresentarem sintomas psicóticos após o consumo de maconha (Krebs, Morvan, Jay, Gaillard, & Kebir, 2014). Colizzi e colaboradores identificaram que os portadores do alelo G do polimorfismo rs1406977 que também fumavam cannabis apresentavam alterações de conectividade no córtex pré-frontal e pior desempenho em teste que avaliava a memória de trabalho (Colizzi et al., 2015). Por fim, Taurisano e pesquisadores

encontraram associação entre genótipos do CNR1 (rs1406977) e PTGS2 (rs20417), uso de maconha e alterações da atividade pré-frontal durante um teste de memória de trabalho (Taurisano et al., 2016).

Somente um estudo até o momento avaliou a possível influência de polimorfismos CNR1 sobre o desempenho cognitivo de pacientes com esquizofrenia. Ho e colaboradores avaliaram a associação de 12 tag SNPs com o volume cerebral e o desempenho cognitivo em uma amostra de 235 pacientes, com e sem uso de cannabis, e identificaram evidências de associação de 3 SNPs (incluindo o rs12720071) com menor volume de substância branca e pior desempenho cognitivo. Além disso, pacientes que faziam uso pesado de cannabis apresentaram alterações cerebrais e prejuízos cognitivos ainda piores, o que indica uma possível relação gene x ambiente (Ho, Wassink, Ziebell, & Andreasen, 2011). Corroborando estes achados, Suarez-Pinilla e colaboradores acompanharam pacientes em primeiro episódio psicótico por 3 anos e evidenciaram maiores alterações estruturais do SNC em portadores do alelo de risco do polimorfismo rs1049353 e do genótipo T/C para o polimorfismo rs2023239 (Suárez-Pinilla et al., 2015).

Portanto, as evidências apresentadas sugerem que variações dos genes que codificam os receptores endocanabinóides CB1 e CB2 poderiam contribuir para a predisposição à esquizofrenia e para a fisiopatologia de seus déficits cognitivos.



## **2. HIPÓTESE E OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótese**

Alelos e/ou genótipos de polimorfismos dos genes de receptores endocanabinóides estarão associados com o desempenho cognitivo nos pacientes, mas não nos controles, e também estarão associados ao risco para a esquizofrenia.

### **2.2. Objetivos gerais**

Testar se alelos e genótipos de polimorfismos dos genes CNR1 e CNR2 estão associados com as habilidades cognitivas em pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis.

Testar se alelos e genótipos de polimorfismos dos genes CNR1 e CNR2 estão associados com o risco para a esquizofrenia.

### **2.3. Objetivos específicos**

- 1) Comparar as frequências alélicas e genotípicas de dois polimorfismos do gene CNR1 (rs1049353 e rs12720071) e um polimorfismo do gene CNR2 (rs2229579) entre pacientes com esquizofrenia e controles.
- 2) Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes e controles através de uma bateria neuropsicológica (BACS).
- 3) Comparar o desempenho cognitivo global e em domínios específicos dos pacientes com esquizofrenia em função de genótipos específicos para cada um dos polimorfismos.
- 4) Comparar o desempenho cognitivo global e em domínios específicos dos controles em função de genótipos específicos para cada um dos polimorfismos.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Sujeitos**

Uma amostra de 69 pacientes com esquizofrenia provenientes do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Ensino Instituto Raul Soares/FHEMIG e do Ambulatório de Saúde Mental de Nova Lima/MG foram selecionadas para participar dos testes. Para comparação com os pacientes, uma amostra de 45 controles da comunidade foi recrutada.

#### **3.2. Critérios de seleção**

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: (1) diagnóstico de esquizofrenia, confirmado pelos critérios do DSM-IV (APA, 2000) e aplicação do *Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI-plus* (Sheehan et al., 1998), versão validada no Brasil (Amorim, 2000); (2) idade entre 18-60 anos; (3) estabilidade clínica, definida como escore menor que 19 na escala positiva da Escala de Sintomas Positivos e Negativos – PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) e menor que 4 em cada subitem desta escala. Os critérios de exclusão foram: (1) história de epilepsia, demência, trauma ou tumor encefálico ou outras doenças neurológicas primárias; (2) preencher critérios para uso nocivo ou diagnóstico atual de transtorno por uso de substâncias, exceto cannabis.

Os critérios de inclusão dos controles foram: (1) ausência de transtorno psiquiátrico atual, confirmado pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI*; (2) idade entre 18-60 anos. Os critérios de exclusão foram: (1) ter parente de primeiro grau com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo; (2) história de epilepsia, demência, trauma ou tumor encefálico ou outras doenças neurológicas primárias.

#### **3.3. Delineamento**

##### **3.3.1. Variáveis e definições operacionais:**

- 1) Variável independente: alelos e genótipos de cada um dos três polimorfismos:
  - a. rs1049353 (C > T) do CNR1: alelos C e T; genótipos C/C, C/T e T/T.
  - b. rs12720071 (T > C) do CNR1: alelos T e C; genótipos T/T, T/C e C/C.
  - c. rs2229579 (G > A) do CNR2: alelo G e A; genótipos G/G, G/A e A/A.
- 2) Variáveis dependentes: habilidades cognitivas medidas pela BACS – domínios individuais (atenção, velocidade do processamento da informação, memória de trabalho, memória verbal, fluência verbal, destreza motora e funções executivas) e escore composto.

- 3) Variáveis Secundárias: escolaridade; sintomas positivos e negativos; uso de medicamentos; tempo de doença; e uso de maconha.

### **3.3.2. Desenho do estudo:**

Trata-se de um estudo genético de associação do tipo casos e controles.

## **3.4. Instrumentos de avaliação**

Os instrumentos utilizados para avaliação dos sujeitos foram: (1) questionário sociodemográfico e clínico; (2) entrevista diagnóstica e escalas clínicas; (3) instrumento de avaliação cognitiva; e (4) procedimentos para análise genética.

### **3.4.1. Questionário sócio demográfico e clínico**

O questionário foi desenvolvido pelos pesquisadores para a coleta de forma estruturada dos seguintes dados sociodemográficos: nome; endereço; data da entrevista; data de nascimento; idade; naturalidade; procedência; gênero; filhos; situação conjugal; cor da pele; alfabetização; nível de escolaridade; anos de estudo; repetência escolar; com quem reside; renda familiar; número de dependentes desta renda; ocupação atual; situação previdenciária; e religião.

Além disso, coletamos os seguintes dados clínicos: diagnóstico psiquiátrico; idade de início da doença; idade de início do tratamento; número de internações; história de uso de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína/crack e outras); medicamentos em uso; história de realização de eletroconvulsoterapia; comorbidades clínicas e neurológicas; e história psiquiátrica familiar.

Os pacientes foram avaliados em entrevista clínica semiestruturada com questões referentes às suas características sociodemográficas e história clínica psiquiátrica progressa e atual (ANEXOS, item 8.2). Os controles foram avaliados em entrevista clínica semiestruturada com questões referentes às suas características sociodemográficas (ANEXOS, item 8.3). O equivalente de clorpromazina foi calculado segundo consenso internacional (Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010).

### **3.4.2. Entrevista diagnóstica e escalas clínicas**

#### **3.4.2.1. Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)**

O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em psiquiatria, e pode ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido (de 1 a 3 horas). A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV (Sheehan et al., 1998).

#### **3.4.2.2. Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)**

A PANSS é um instrumento padronizado para avaliação dos sintomas positivos e negativos, além de aspectos psicopatológicos gerais de pacientes com esquizofrenia. Pode ser aplicada de forma relativamente breve em contextos clínicos e de pesquisa, tanto para acompanhamento longitudinal, como para avaliações pontuais (Kay et al., 1987). É constituída por 30 itens e é dividida em escala positiva, negativa e geral, que avaliam, respectivamente, sintomas positivos (7 itens), negativos (7 itens) e psicopatologia geral (16 itens), com pontuações que variam de 1 a 7. A gravidade do sintoma é avaliada de acordo com sua proeminência, sua extensão e, acima de tudo, com seu impacto no cotidiano e no funcionamento do paciente. A avaliação é feita através das informações do corpo clínico e da família e de uma entrevista clínica que dura entre 30 e 40 minutos (Chaves & Shirakava, 1998). Neste trabalho, definiu-se estabilidade clínica como uma pontuação menor que 19 na escala de sintomas positivos da PANSS (e menor que 4 em qualquer item dessa escala).

### **3.4.3. Instrumento de avaliação cognitiva**

#### **3.4.3.1. Escala Breve de Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (BACS)**

A avaliação cognitiva foi realizada pela Escala Breve de Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS*). Esta escala foi proposta por Keefe et al. (2004) como uma bateria que cobre os principais domínios cognitivos afetados na esquizofrenia: memória verbal (teste de lista de palavras); memória operativa (teste de sequenciamento de dígitos); velocidade motora (tarefa motora com fichas (*token*)); fluência verbal (fluência semântica ou categorial e fluência fonética ou por letra); atenção e velocidade de processamento da informação (tarefa de codificação de símbolos); e raciocínio e resolução de problemas (tarefa da Torre de Londres). Escores mais elevados indicam melhor desempenho nas habilidades específicas. As medidas primárias

de cada um dos testes da BACS foram padronizadas pela criação de um escore z. O escore composto (BACS *composite*) foi calculado a partir da média dos escores normatizados (escore z, com média=0 e DP=1) dos seis testes individuais da BACS (conforme (Keefe et al., 2004), p. 287). Utilizamos a versão brasileira da BACS, validada recentemente em nosso meio (Araújo et al., 2015).

Para classificar os sujeitos quanto ao nível de desempenho cognitivo, utilizamos as categorias da escala “Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico” (*Clinician-rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity*) apresentada nos anexos do DSM-5 ((American Psychiatric Association, 2014), p. 742). Este instrumento (ANEXOS, item, 8.4) é constituído por escalas para a avaliação dimensional dos sintomas psicóticos, incluindo sintomas positivos, negativos, psicomotores, afetivos, além dos cognitivos (domínio VI). Quanto à gradação dos sintomas cognitivos, a escala quantifica o prejuízo cognitivo utilizando o número de desvios-padrão abaixo da amostra normativa que o paciente obtém em testes cognitivos padronizados. São 5 níveis e gravidade dos prejuízos cognitivos: (0) Não presente; (1) Incerta (função cognitiva não claramente fora da variação esperada para a idade ou nível sócio econômico; i.e., dentro de 0,5 DP da média); (2) Presente, mas leve (alguma redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade ou nível sócio econômico, 0,5-1 DP da média); (3) presente e moderada (clara redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade ou nível sócio econômico, 1-2 DP da média); (4) presente e grave (grave redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade ou nível sócio econômico, >2 DP da média). Para fins de harmonização do número de sujeitos em cada subgrupo, optamos por classificar os sujeitos em 2 grupos: (1) ausência de prejuízos cognitivos significativos (grupos 0, 1 e 2 da escala ou até 1 DP da média); e (2) presença de prejuízos cognitivos significativos (grupos 3 e 4 da escala ou até  $\geq 1$  DP da média).

#### **3.4.4. Procedimentos para análise genética e genotipagem**

Pacientes e controles tiveram 5 ml de sangue coletados por punção venosa por um profissional habilitado. O sangue total em tubo com EDTA foi armazenado a temperatura de -20°C. Posteriormente, as amostras foram enviadas para análise no Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre onde foram realizadas a genotipagem das amostras dos pacientes. As amostras dos controles foram genotipadas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da UFMG. A metodologia utilizada será brevemente descrita a seguir. O DNA genômico foi extraído utilizando o kit comercial da GE Healthcare (28-9042-64 GE Healthcare UK Limited). O kit promove a extração do DNA a partir da ligação do ácido a uma membrana de sílica por uma ligação iônica fraca. A

quantidade e pureza do DNA genômico obtido são avaliados por espectrofotometria no Nanodrop (260/280 e 260/230). Todas as amostras foram padronizadas em uma concentração de DNA de 1 ng/μl. Para a preparação da PCR, usou-se 5μl de “Master Mix- TaqMan”, 3,5μl de água livre de componentes que possam degradar o DNA, 0,5μl de Ensaio disponível para cada análise de SNP e 1μl de amostra. Os ensaios para análise de SNP utilizados foram rs1049353, rs12720071 (para CNR1) e rs2229579 (para CNR2) da Applied Biosystems (*by Life Technologies*). Os resultados da genotipagem do polimorfismo rs1049353 nos controles foi inconclusivo e os dados não foram utilizados. Todos os materiais e reagentes necessários para tais análises foram adquiridos conforme recomendações do fabricante e bom uso do equipamento.

Os três polimorfismos acima foram escolhidos com base nas evidências de seu possível envolvimento tanto com o risco para a esquizofrenia, quanto com sua possível contribuição na gênese de seus déficits cognitivos. Em grande parte, as evidências de envolvimento do polimorfismo rs1049353 do CNR1 com o risco para o desenvolvimento do transtorno são negativas. Somente um estudo encontrou associação significativa, enquanto sete foram negativos. Apesar disso, um estudo encontrou associação deste SNP com alterações estruturais do SNC nos pacientes (Suárez-Pinilla et al., 2015). Da mesma forma, o polimorfismo rs12720071 do CNR1 não foi associado ao risco para a síndrome, mas foi relacionado com menor volume de substância branca e pior desempenho cognitivo nos pacientes (Ho et al., 2011). Por sua vez, a evidência de associação do SNP rs2229579 do CNR2 com a síndrome foi contraditório (um resultado positivo e um negativo) e sua relação com o desempenho cognitivo ainda não foi testado.

### **3.5. Desenho experimental**

Todos os testes e a coleta de material biológico envolvidos nesse projeto foram aprovados pelo Comitê de Ética da FHEMIG e órgão competente da Prefeitura de Nova Lima. Os pacientes e seus responsáveis, assim como os controles, deram sua autorização para participação na pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido (ANEXOS, item 8.5).

Os pacientes foram avaliados em um único dia de testes, quando foram coletados os dados clínicos e sociodemográficos, feita a entrevista diagnóstica, aplicada a escala PANSS, realizada a avaliação cognitiva (BACS) e a coleta da amostra de sangue. Os controles também foram avaliados um único dia, com a coleta de dados sociodemográficos, aplicação do MINI, avaliação neuropsicológica (BACS) e coleta da amostra de sangue.

### 3.6. Análise estatística

Os resultados de variáveis contínuas foram expressos como média e desvio-padrão ou mediana e faixa de variação, conforme apropriado. As variáveis categoriais foram expressas como proporções. A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. A distribuição genotípica, frequência alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg da amostra foram calculados pelo teste qui-quadrado. A comparação entre grupos foi realizada por teste t ou Mann-Whitney, conforme for apropriado. A comparação entre duas variáveis categoriais foi realizada pelo teste qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, conforme apropriado. Os tamanhos de efeito foram expressos pelo d de Cohen. Alfa foi fixado em 0,05 e a correção para múltiplos testes foi feito pelo método de Bonferroni (segundo descrição a seguir: 3 polimorfismos x 5 modelos genéticos = 15 comparações; p corrigido para múltiplas comparações =  $0,05/15 = 0,003$ ).

Estudos que avaliam doenças complexas testam múltiplos modelos genéticos para explorar o racional biológico das possíveis associações entre genótipo e fenótipo, visto que, até o momento, não existe evidência do modo de herança genética das doenças poligênicas (Zhao, Song, Wang, & Wang, 2016). Os diversos modelos genéticos agrupam os genótipos homo e heterozigotos de diferentes formas para investigar qual o modelo que melhor explica a possível associação entre genótipo e fenótipo. Por exemplo, a dominância de um dos alelos pode ser assumida considerando o genótipo heterozigoto e um dos homozigotos como uma categoria única. No presente estudo, as análises de associação entre os polimorfismos e o risco para esquizofrenia ou com o desempenho neurocognitivo foram realizadas usando diferentes modelos genéticos (codominante, dominante, recessivo, superdominante e aditivo).

Para controlar o possível efeito confundidor do uso de cannabis sobre o desempenho cognitivo dos pacientes, realizamos uma regressão múltipla hierárquica, na qual o desempenho no domínio de interesse (score no teste específico) entrou como variável dependente, o genótipo como variável independente e o uso de cannabis como covariável. Para avaliar se haveria efeito de interação entre o grupo (esquizofrenia x controle) e o genótipo sobre o desempenho cognitivo, realizamos uma análise de variância com dois fatores (*two-way* ANOVA), na qual a variável dependente foi o desempenho no domínio de interesse (score no teste específico), a primeira variável independente foi o genótipo (3 grupos) e a segunda variável independente foi o grupo (pacientes x controles). Todas as análises foram realizadas por meio do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20 (IBM, 2011), ou Software R (R Team, 2013).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Análise descritiva

Nossa amostra de pacientes e controles não diferiu quanto à idade (aproximadamente 40 e 41,5 anos respectivamente), mas não foi homogênea em termos de proporção entre homens e mulheres (menos mulheres nos controles) e nível educacional medido pelos anos de estudo (maior nos controles). Quando comparamos pacientes sem déficits cognitivos significativos com os controles, não encontramos mais diferença em relação aos anos de estudo (10,1 x 10,3,  $p=0,67$ ). Em comparação aos pacientes com déficits cognitivos significativos, os pacientes que não os apresentavam eram mais jovens (35 x 42 anos), estudaram mais (10 x 6,5 anos) e apresentavam menos sintomas negativos e psicopatologia geral.

Os pacientes (grupo completo) tiveram o início da sua doença em média aos 27 anos e apresentaram um tempo médio de doença de 12 anos e meio. Encontramos maior proporção de tabagistas entre os pacientes (32%) do que nos controles (11%) e aproximadamente 17% da nossa amostra de pacientes relataram uso de cannabis ao longo da vida.

O desempenho cognitivo dos pacientes foi significativamente inferior ao dos controles em todos os domínios testados e no escore global da BACS ( $p<0,01$ ). Nossa amostra de pacientes apresentou desempenho cognitivo global em média 1,44 desvio-padrão abaixo da amostra normativa. Quanto aos domínios cognitivos individuais, os maiores prejuízos foram evidenciados nos domínios da atenção (d de Cohen: 2,7), velocidade motora (d de Cohen: 2,3) e desempenho cognitivo global (d de Cohen: 2,2). A partir da categorização do desempenho cognitivo global, observamos um terço dos nossos pacientes apresentaram déficits cognitivos leves ou inexistentes, enquanto dois terços apresentavam déficits significativos. Os resultados descritivos da amostra podem ser vistos nas TABELAS 2, 3 e 4.

A distribuição alélica e genotípica dos 3 polimorfismos testados em pacientes e controles estão descritas na TABELA 5. A distribuição genotípica nos controles não apresentou desvio do esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE).



**TABELA 2. Dados descritivos da amostra de pacientes e controles:**

	Pacientes (n=69)		Controles (n=43)		p	d de Cohen
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %		
<b>Dados Sociodemográficos</b>						
Idade	39,9	11,8	41,5	10,5	0,47	-
Gênero					0,02*	-
Feminino	26	38%	7	16%		-
Masculino	43	62%	36	84%		-
Educação (anos de estudo)	7,7	3,9	10,5	3,1	<0,01**	-
<b>Dados Clínicos</b>						
Início da doença	27,3	11,1	-	-	-	-
Tempo de doença	12,4	10,1	-	-	-	-
Medicação (Eq.CPMZ)	347,4	205,3	-	-	-	-
PANSS			-	-	-	-
Positiva	9,7	3	-	-	-	-
Negativa	17,5	6,5	-	-	-	-
Geral	26,3	7,3	-	-	-	-
Total	53,4	13,6	-	-	-	-
Tabaco	22	32%	5	11,1%	0,01**	-
Cannabis	12	17,4%	0	0%	<0,01**	-
<b>Desempenho Cognitivo</b>						
BACS						-
Memória verbal	26,38	9,7	36,87	9,62	<0,01**	1,5
Memória de trabalho	11,83	4,86	15,69	4,95	<0,01**	0,8
Velocidade motora	47,91	18,53	77,82	16,4	<0,01**	2,3
Fluência verbal semântica	13,2	4,74	18,98	4,26	<0,01**	3,9
Fluência verbal categorial (letra F)	8,3	4,08	11,76	4,6	<0,01**	3,8
Fluência verbal categorial (letra S)	7,36	3,59	11,36	4,06	<0,01**	1,0
Fluência verbal total	28,87	11	42,09	10,53	<0,01**	1,8
Atenção	22,8	12,08	39,18	14,62	<0,01**	2,7
Raciocínio e resolução de problemas	10,77	5,85	14	5,78	<0,01**	1,8
Escore composto (z)	-1,44	0,89	-0,2	0,8	<0,01**	2,2
Categoria cognitiva (DSM-5)					<0,01**	-
0 a 2 (até 1DP)	23	33,3%	36	80%		-
3 e 4 (>/= 1DP)	46	66,7%	9	20%		-
ABREVIACÕES: Eq. CPMZ: equivalente de clorpromazina. *p<0,05; **p<0,01						

**TABELA 3. Dados descritivos da amostra de pacientes com (DC+) e sem (DC-) déficits cognitivos significativos:**

	Pacientes DC+ (n=46)		Pacientes DC- (n=23)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
<b>Dados Sociodemográficos</b>					
Idade	42,3	12,3	35,3	9,5	0,02*
Gênero					0,86
Feminino	17	17%	9	39%	
Masculino	29	63%	14	61%	
Educação (anos de estudo)	6,6	3,3	10,1	4	<0,01**
<b>Dados Clínicos</b>					
Início da doença	28,7	12,1	24,5	8,5	0,14
Tempo de doença	13,5	11,0	10	7,6	0,13
Medicação (Eq.CPMZ)	350,9	205,1	340,2	210,3	0,84
PANSS					
Positiva	9,9	2,6	9,3	3,7	0,44
Negativa	18,8	6,7	14,9	5,2	0,02*
Geral	27,8	7,8	23,4	5,3	0,02*
Total	56	13,4	47,9	12,6	0,02*
Tabaco	14	31%	8	38%	0,57
Cannabis	6	13%	6	26%	0,15
<b>Desempenho Cognitivo</b>					
BACS					
Memória verbal	22,4	8,5	34,3	6,7	<0,01**
Memória de trabalho	10,2	4,6	15	3,7	<0,01**
Velocidade motora	40	16,2	63,7	11,4	<0,01**
Fluência verbal semântica	11,6	4,4	16,4	3,8	<0,01**
Fluência verbal categorial (letra F)	6,6	3,7	11,6	3,3	<0,01**
Fluência verbal categorial (letra S)	5,8	2,6	10,5	3,2	<0,01**
Fluência verbal total	24	8,4	38,6	9	<0,01**
Atenção	17,2	9,6	34	8,2	<0,01**
Raciocínio e resolução de problemas	8,6	5,1	15,1	4,7	<0,01**
Escore composto (z)	-1,9	0,68	-0,5	0,41	<0,01**
ABREVIACÕES: Eq. CPMZ: equivalente de clorpromazina. *p<0,05; **p<0,01					

**TABELA 4. Dados descritivos da amostra de pacientes sem déficits cognitivos (DC-) e controles:**

	Pacientes DC- (n=23)		Controles (n=43)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
<b>Dados Sociodemográficos</b>					
Idade	35,3	9,5	41,5	10,5	0,02*
Gênero					0,04*
Feminino	9	39%	7	16%	
Masculino	14	61%	36	84%	
Educação (anos de estudo)	10,1	4	10,5	3,1	0,67
<b>Dados Clínicos</b>					
Início da doença	24,5	8,5	-	-	-
Tempo de doença	10	7,6	-	-	-
Medicação (Eq.CPMZ)	340,2	210,3	-	-	-
PANSS			-	-	-
Positiva	9,3	3,7	-	-	-
Negativa	14,9	5,2	-	-	-
Geral	23,4	5,3	-	-	-
Total	47,9	12,6	-	-	-
Tabaco	8	38%	5	11,1%	0,01*
Cannabis	6	29%	0	0%	
<b>Desempenho Cognitivo</b>					
<b>BACS</b>					
Memória verbal	34,3	6,7	36,9	9,6	0,26
Memória de trabalho	15	3,7	15,7	4,9	0,56
Velocidade motora	63,7	11,4	77,8	16,4	<0,01**
Fluência verbal semântica	16,4	3,8	19	4,3	0,02*
Fluência verbal categorial (letra F)	11,6	3,3	11,8	4,6	0,92
Fluência verbal categorial (letra S)	10,5	3,2	11,4	4,1	0,34
Fluência verbal total	38,6	9	42,1	10,5	0,40
Atenção	34	8,2	39,2	14,6	0,06
Raciocínio e resolução de problemas	15,1	4,7	14	5,8	0,42
Escore composto (z)	-0,5	0,41	-0,20	0,80	0,04*
ABREVIACÕES: Eq. CPMZ: equivalente de clorpromazina. *p<0,05; **p<0,01					

**TABELA 5. Frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos dos genes CNR1 e CNR2:**

Gene	SNP	n	Frequência Alélica (%)		p	Frequência genotípica (%)			HWE
			C	T		C/C	C/T	T/T	
<b>CNR1</b>	<b>rs1049353</b>								
	Sz	69	116 (84%)	22 (16%)	---	49 (71%)	18 (26%)	2 (3%)	0,82
	Ct	0	---	---		---	---	---	
	<b>rs12720071</b>		<b>T</b>	<b>C</b>	0,009**	<b>T/T</b>	<b>C/T</b>	<b>C/C</b>	
	Sz	69	82 (59%)	56 (41%)		17 (25%)	48 (69%)	4 (6%)	<0,01
	Ct	44	67 (76%)	21 (24%)		27 (61%)	13 (30%)	4 (9%)	0,21
<b>CNR2</b>	<b>rs2229579</b>		<b>G</b>	<b>A</b>	0,024**	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>	
	Sz	68	113 (83%)	23 (17%)		52 (77%)	9 (13%)	7 (10%)	<0,01
	Ct	45	84 (93%)	6 (7%)		40 (89%)	4 (9%)	1 (2%)	0,06
ABREVIACÕES: HWE: equilíbrio de Hardy-Weinberg **p<0,025 (corrigido para comparações múltiplas)									

## 4.2. Análise inferencial

### 4.2.1. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e risco para esquizofrenia

#### 4.2.1.1. Polimorfismo rs12720071

Em relação ao polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1, os pacientes apresentaram maior proporção do alelo C do que os controles (41% x 24%), o que sugere que possa ser um alelo de risco para a esquizofrenia (OR [IC95%]: 2,18 [1,2-3,9], p=0,009). Além disso, também encontramos associação dos genótipos com o risco do transtorno. No modelo genético dominante, observou-se que os pacientes portadores do alelo C (T/C ou C/C), tiveram 4,86 (IC95%: 2,15-11) vezes a chance de ter esquizofrenia do que os indivíduos T/T (p<0,001, significativo mesmo após correção para múltiplos testes). Ou seja, indivíduos T/C ou C/C tem 3,86 vezes mais chance de ter esquizofrenia do que os homocigotos T/T. No modelo genético log-aditivo, que considera que o aumento das cópias do alelo variante (alelo C) aumentaria o risco para a doença, observou-se que indivíduos C/C tiveram 2,73 (IC95%: 1,36-5,49) vezes a chance de ter esquizofrenia (p=0,003) do que os T/T. Ou seja, indivíduos C/C tiveram 1,73 vezes mais chance de ter esquizofrenia do que os T/T. Os resultados são apresentados na TABELA 6.

Para controlar os possíveis efeitos de variáveis confundidoras, realizamos uma regressão logística hierárquica, na qual a variável dependente foi ter ou não esquizofrenia, a variável independente foi o genótipo (T/T x T/C-C/C) e as covariáveis foram gênero, anos de estudo, uso de tabaco e uso de cannabis. Mesmo após a correção para variáveis intervenientes o efeito do genótipo sobre o risco de esquizofrenia se manteve (p=0,001).

**TABELA 6. Comparação das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 de pacientes e controles:**

Gene	Modelo Genético		Controle	%	Paciente	%	OR	IC95%		p-value
								Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	61,4	17	24,6	1			
		C/T	13	29,5	48	69,6	5,86	2,48	13,89	
		C/C	4	9,1	4	5,8	1,59	0,35	7,21	<0,001**
	Dominante	T/T	27	61,4	17	24,6	1			
		C/T-C/C	17	38,6	52	75,4	4,86	2,15	11	<0,001**
		Recessivo	T/T-C/T	40	90,9	65	94,2	1		
	Superdominante	C/C	4	9,1	4	5,8	0,62	0,15	2,6	0,5106
		T/T-C/C	31	70,5	21	30,4	1			
	log-Aditivo	C/T	13	29,5	48	69,6	5,45	2,39	12,45	<0,001**
		0,1,2	44	38,9	69	61,1	2,73	1,36	5,49	0,00315*

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

#### 4.2.1.2. Polimorfismo rs2229579

Em relação ao polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2, os pacientes apresentaram maior proporção do alelo A (17% x 7%), o que sugere que os portadores deste alelo teriam mais risco para a doença (OR [IC95%]: 2,85 [1,11-7,3], p=0,024), mas não houve associação significativa entre os genótipos e o risco de esquizofrenia, apesar de algumas tendências à significância para alguns modelos (p=0,052 para o modelo log-aditivo), o que sugere que o aumento da amostra poderá aumentar o poder de encontrarmos associação. Os resultados são apresentados na TABELA 7.

**TABELA 7. Comparação das frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 de pacientes e controles:**

Gene	Modelo Genético		Controle	%	Paciente	%	OR	IC95%		p-value
								Inferior	Superior	
CNR2 (rs2229579)	Codominante	G/G	40	88,9	52	76,5	1			
		A/G	4	8,9	9	13,2	1,73	0,5	6,03	
		A/A	1	2,2	7	10,3	5,38	0,64	45,56	0,14292
	Dominante	G/G	40	88,9	52	76,5	1			
		A/G-A/A	5	11,1	16	23,5	2,46	0,83	7,29	0,08777
		G/G-A/G	44	97,8	61	89,7	1			
	Recessivo	A/A	1	2,2	7	10,3	5,05	0,6	42,52	0,0777
		G/G-A/A	41	91,1	59	86,8	1			
		A/G	4	8,9	9	13,2	1,56	0,45	5,42	0,47213
	log-Aditivo	0,1,2	45	39,8	68	60,2	2,07	0,92	4,64	0,05254

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

#### 4.2.2. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e risco para prejuízos cognitivos

Não encontramos associação dos genótipos dos 3 polimorfismos com o risco para apresentar déficits cognitivos significativos em nossa amostra de pacientes. Os resultados estão apresentados nas TABELAS suplementares S1, S2 e S3 (ANEXOS, item 8.1).

#### 4.2.3. Polimorfismos dos receptores endocanabinóides e desempenho cognitivo

No domínio da memória verbal, encontramos associação com genótipo do rs1049353 (C > T), mas o resultado não foi significativo após correção do valor de p para múltiplos testes. Não houve associação entre este domínio e os outros SNPs testados. Não houve associação com os polimorfismos testados e

a memória verbal nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS suplementares S4 a S8 (ANEXOS, item 8.1).

No domínio da memória de trabalho, encontramos associação significativa com genótipos do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 nos pacientes. Pacientes C/C e T/T apresentaram pior desempenho neste domínio do que os C/T ( $p < 0,003$ ). Os portadores do alelo C (T/C e C/C) tiveram melhor desempenho do que os T/T (diferença entre as médias [IC95%] = 4,1 [1,6 a 6,6],  $p < 0,003$ ). Não houve efeito de interação ( $p = 0,21$ ) entre o genótipo e o grupo (pacientes x controles) sobre o desempenho da memória de trabalho (FIGURA 1). Com relação ao polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2, pacientes A/A tiveram pior desempenho do que os portadores do alelo G (G/G ou G/A), mas a diferença não foi significativa após correção do valor de p para múltiplas correlações (FIGURA 2). Não encontramos associação entre os genótipos do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e este domínio nos pacientes. Não houve associação com os polimorfismos testados e a memória de trabalho nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS 8 a 12.

No domínio da velocidade motora, encontramos associação significativa com genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 nos pacientes. Pacientes C/C apresentaram desempenho significativamente inferior no teste que avaliou este domínio em relação aos indivíduos portadores do alelo T (diferença entre as médias [IC95%] = -28,6 [-46,1 a -11],  $p < 0,003$ ). Além disso, os modelos genéticos dominante e aditivo também apresentaram associação, mas o resultado não foi significativo após correção do valor de p para múltiplos testes. Houve efeito de interação ( $p = 0,01$ ) entre o genótipo e o grupo (pacientes x controles) sobre o desempenho neste domínio (FIGURA 3). Não encontramos associação entre os 2 outros SNPs e este domínio nos pacientes. Não houve associação com os polimorfismos testados e a velocidade motora nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS 13 a 17.

No domínio da fluência verbal, encontramos associação significativa com genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 nos pacientes. Pacientes C/C apresentaram desempenho significativamente pior no teste de fluência verbal semântica e na fluência verbal total do que os pacientes portadores do alelo T ( $p < 0,003$ ). Houveram associações com a fluência verbal categorial, mas os resultados não foram significativos após correção do valor de p para múltiplos testes. Não houve efeito de interação ( $p = 0,17$ ) entre o genótipo e o grupo (pacientes x controles) sobre o desempenho da fluência verbal (FIGURA 4). Não encontramos associação entre os 2 outros SNPs e estes domínios nos pacientes. Não houve associação com os polimorfismos testados e a fluência verbal nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS 18 a 27.

Nos domínios da atenção/velocidade de processamento (diferença entre as médias [IC95%] = -16 [-27,6 a -4,3],  $p=0,009$ ) e raciocínio e resolução de problemas (diferença entre as médias [IC95%] = -8 [-13,6 a -2,3],  $p=0,007$ ), encontramos associação com genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 nos pacientes, mas a diferença não foi significativa após correção do valor de  $p$  para múltiplas correlações. Não houve efeito de interação entre o genótipo e o grupo (pacientes x controles) para estes dois domínios (FIGURAS 5 e 6). Não houve associação para os outros 2 SNPs nos pacientes e nenhum dos polimorfismos se associou a estes dois domínios nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS 28 a 37.

Com relação ao desempenho cognitivo global, também encontramos associação significativa com genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 nos pacientes. Pacientes C/C apresentaram desempenho cognitivo de em média -2,8 DP, enquanto pacientes portadores do alelo T desempenharam em média -1,3 DP, o que equivale à uma diferença de quase 1,5 DP (IC95%: -2,28 a -0,61,  $p<0,003$ ). Não houve efeito de interação ( $p=0,07$ ) entre o genótipo e o grupo (pacientes x controles) sobre o desempenho no teste de fluência verbal (FIGURA 7). Os outros 2 polimorfismos não se associaram com o desempenho cognitivo global dos pacientes. Não houve associação com os polimorfismos testados e o desempenho cognitivo global nos controles. Os resultados estão descritos nas TABELAS 38 a 42.

**TABELA 8. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	11,37	0,7558	0			
		C/T	18	13,22	0,7027	1,8549	-0,7672	4,477	
	T/T	2	10,5	5,5	-0,8673	-7,7303	5,996	0,3599	
	Dominante	C/C	49	11,37	0,7558	0			
		C/T-T/T	20	12,95	0,7694	1,5827	-0,9335	4,099	0,222
	Recessivo	C/C-C/T	67	11,87	0,5901	0			
		T/T	2	10,5	5,5	-1,3657	-8,2392	5,508	0,6982
		Superdominante	C/C-T/T	51	11,33	0,7424	0		
			C/T	18	13,22	0,7027	1,8889	-0,701	4,479
	log-Aditivo	0,1,2				1,0443	-1,1423	3,231	0,3526

**TABELA 9. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	8,706	1,094	0			
		C/T	48	13,25	0,6127	4,5441	2,1056	6,9826	
	C/C	4	8	3,0277	-0,7059	-5,5073	4,0955	0,00062**	
	Dominante	T/T	17	8,706	1,094	0			
		C/T-C/C	52	12,846	0,6318	4,1403	1,6513	6,6293	0,00175**
	Recessivo	T/T-C/T	65	12,062	0,5867	0			
		C/C	4	8	3,0277	-4,0615	-8,905	0,7819	0,10495
		Superdominante	T/T-C/C	21	8,571	1,0202	0		
			C/T	48	13,25	0,6127	4,6786	2,4336	6,9235
	log-Aditivo	0,1,2				2,0344	-0,1382	4,2069	0,0709

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 10. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	12,29	0,593	0			
		A/G	9	12	2,1602	-0,2885	-3,675	3,0979	
	A/A	7	8	2,2887	-4,2885	-8,065	-0,5122	0,09118	
	Dominante	G/G	52	12,29	0,593	0			
		A/G-A/A	16	10,25	1,606	-2,0385	-4,755	0,6784	0,14616
	Recessivo	G/G-A/G	61	12,25	0,5889	0			
		A/A	7	8	2,2887	-4,2459	-7,961	-0,5305	0,02848*
		Superdominante	G/G-A/A	59	11,78	0,6083	0		
			A/G	9	12	2,1602	0,2203	-3,235	3,676
	log-Aditivo	0,1,2				-1,766	-3,501	-0,0309	0,05019

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)



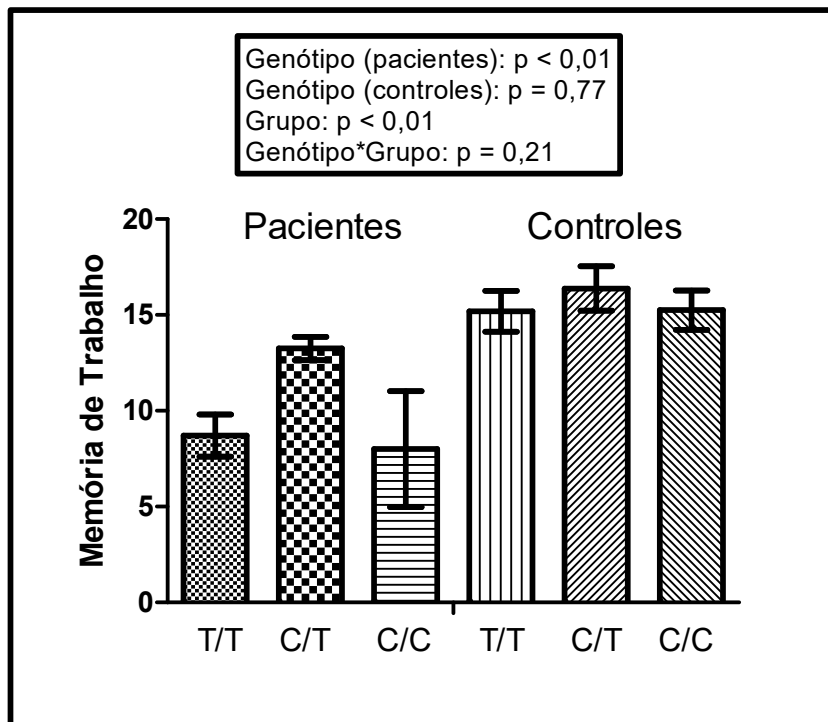
**TABELA 11. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	15,19	1,0689	0			
		C/T	13	16,38	1,1577	1,19943	-2,107	4,506	
		C/C	4	15,25	1,0308	0,06481	-5,183	5,312	0,772
	Dominante	T/T	27	15,19	1,0689	0			
		C/T-C/C	17	16,12	0,9111	0,93246	-2,07	3,934	0,5459
	Recessivo	T/T-C/T	40	15,57	0,8101	0			
		C/C	4	15,25	1,0308	-0,325	-5,431	4,781	0,9013
	Superdominante	T/T-C/C	31	15,19	0,936	0			
		C/T	13	16,38	1,1577	1,19107	-2,007	4,389	0,4694
	log-Aditivo	0,1,2				0,4503	-1,781	2,682	0,6945

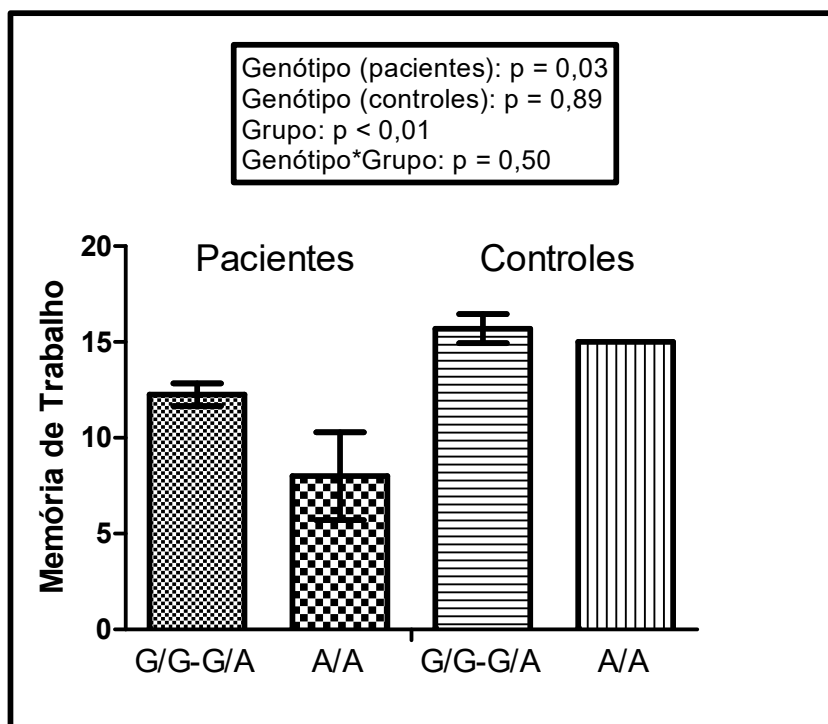
**TABELA 12. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória de trabalho medida pelo Teste de Sequência de Dígitos em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	15,75	0,8116	0			
		A/G	4	15,25	2,0156	-0,5	-5,703	4,703	
		A/A	1	15	0	-0,75	-10,795	9,295	0,9732
	Dominante	G/G	40	15,75	0,8116	0			
		A/G-A/A	5	15,2	1,562	-0,55	-5,201	4,101	0,8178
	Recessivo	G/G-A/G	44	15,7	0,7545	0			
		A/A	1	15	0	-0,7045	-10,625	9,216	0,8899
	Superdominante	G/G-A/A	41	15,73	0,7917	0			
		A/G	4	15,25	2,0156	-0,4817	-5,619	4,656	0,8551
	log-Aditivo	0,1,2				-0,4352	-4,09	3,219	0,8166

**FIGURA 1. Memória de trabalho em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**



**FIGURA 2. Memória de trabalho em função do genótipo do rs2229579 (G > A) do CNR2 em pacientes e controles:**



**TABELA 13. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	48,29	2,646	0			
		C/T	18	46,22	4,341	-2,0635	-12,193	8,066	
	T/T	2	54	22	5,7143	-20,799	32,227	0,8289	
	Dominante	C/C	49	48,29	2,646	0			
		C/T-T/T	20	47	4,244	-1,2857	-10,987	8,416	0,7959
	Recessivo	C/C-C/T	67	47,73	2,245	0			
		T/T	2	54	22	6,2687	-19,938	32,476	0,6407
		Superdominante	C/C-T/T	51	48,51	2,62	0		
		C/T	18	46,22	4,341	-2,2876	-12,302	7,726	0,6558
	log-Aditivo	0,1,2				-0,3206	-8,716	8,075	0,9406

**TABELA 14. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	51,65	4,719	0			
		C/T	48	48,83	2,381	-2,814	-12,48	6,855	
	C/C	4	21	10,472	-30,647	-49,69	-11,609	0,00802*	
	Dominante	T/T	17	51,65	4,719	0			
		C/T-C/C	52	46,69	2,529	-4,955	-15,11	5,196	0,34217
	Recessivo	T/T-C/T	65	49,57	2,134	0			
		C/C	4	21	10,472	-28,569	-46,13	-11,01	0,00217**
		Superdominante	T/T-C/C	21	45,81	4,98	0		
		C/T	48	48,83	2,381	3,024	-6,52	12,567	0,5367
	log-Aditivo	0,1,2				-9,225	-17,43	-1,024	0,03091*

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 15. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	49,58	2,382	0			
		A/G	9	37,56	5,713	-12,021	-24,81	0,7718	
	A/A	7	44,57	9,579	-5,005	-19,27	9,2608	0,17405	
	Dominante	G/G	52	49,58	2,382	0			
		A/G-A/A	16	40,62	5,163	-8,952	-19,05	1,1472	0,087
	Recessivo	G/G-A/G	61	47,8	2,248	0			
		A/A	7	44,57	9,579	-3,232	-17,63	11,163	0,66135
		Superdominante	G/G-A/A	59	48,98	2,359	0		
		A/G	9	37,56	5,713	-11,427	-24,06	1,2025	0,08078
	log-Aditivo	0,1,2				-4,443	-11,04	2,1534	0,19136

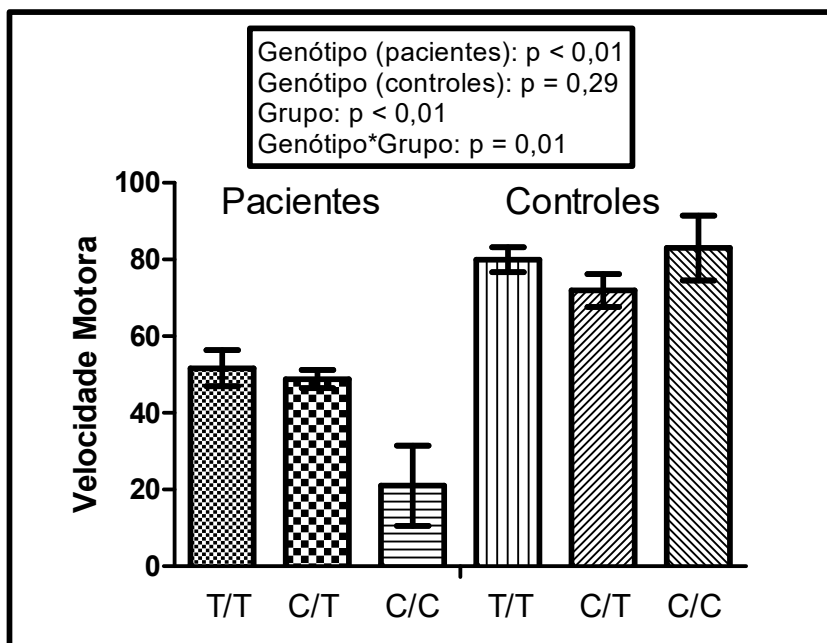
**TABELA 16. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	79,96	3,244	0			
		C/T	13	71,92	4,312	-8,04	-18,947	2,867	
		C/C	4	83	8,426	3,037	-14,273	20,347	0,2952
	Dominante	T/T	27	79,96	3,244	0			
		C/T-C/C	17	74,53	3,896	-5,434	-15,482	4,615	0,2953
	Recessivo	T/T-C/T	40	77,35	2,638	0			
		C/C	4	83	8,426	5,65	-11,511	22,811	0,5223
	Superdominante	T/T-C/C	31	80,35	2,983	0			
		C/T	13	71,92	4,312	-8,432	-18,995	2,132	0,1252
	log-Aditivo	0,1,2				-1,904	-9,432	5,623	0,6226

**TABELA 17. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e velocidade motora medida pelo Tarefa motora com fichas (token) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	77,4	2,578	0			
		A/G	4	79	10,408	1,6	-15,531	18,73	
		A/A	1	90	0	12,6	-20,473	45,67	0,7499
	Dominante	G/G	40	77,4	2,578	0			
		A/G-A/A	5	81,2	8,357	3,8	-11,578	19,18	0,6306
	Recessivo	G/G-A/G	44	77,55	2,484	0			
		A/A	1	90	0	12,455	-20,209	45,12	0,4589
	Superdominante	G/G-A/A	41	77,71	2,533	0			
		A/G	4	79	10,408	1,293	-15,731	18,32	0,8824
	log-Aditivo	0,1,2				4,037	-8,017	16,09	0,5151

**FIGURA 3. Velocidade motora em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**



**TABELA 18. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	13,31	0,6702	0			
		C/T	18	12,89	1,0286	-0,4172	-3,014	2,179	
		T/T	2	13,5	8,5	0,1939	-6,602	6,99	0,9479
	Dominante	C/C	49	13,31	0,6702	0			
		C/T-T/T	20	12,95	1,1109	-0,3561	-2,838	2,125	0,7794
		C/C-C/T	67	13,19	0,5591	0			
	Recessivo	C/C-C/T	67	13,19	0,5591	0			
		T/T	2	13,5	8,5	0,306	-6,408	7,02	0,9291
		C/C-T/T	51	13,31	0,6863	0			
	Superdominante	C/C-T/T	51	13,31	0,6863	0			
		C/T	18	12,89	1,0286	-0,4248	-2,988	2,139	0,7463
		log-Aditivo	0,1,2				-0,2351	-2,382	1,912

**TABELA 19. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	13,47	1,1151	0			
		C/T	48	13,71	0,6337	0,2377	-2,223	2,699	
		C/C	4	6	2,273	-7,4706	-12,316	-2,625	0,00575*
	Dominante	T/T	17	13,47	1,1151	0			
		C/T-C/C	52	13,12	0,6691	-0,3552	-2,968	2,258	0,79072
		C/C	4	6	2,273	-7,6462	-12,105	-3,187	0,00129**
	Recessivo	T/T-C/T	65	13,65	0,547	0			
		C/C	4	6	2,273	-7,6462	-12,105	-3,187	0,00129**
		T/T-C/C	21	12,05	1,1761	0			
	Superdominante	T/T-C/C	21	12,05	1,1761	0			
		C/T	48	13,71	0,6337	1,6607	-0,755	4,076	0,18239
		log-Aditivo	0,1,2				-1,7984	-3,928	0,331

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 20. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	13,4	0,6359	0			
		A/G	9	12,11	1,8741	-1,2927	-4,697	2,112	
		A/A	7	12,71	2,0669	-0,6896	-4,486	3,107	0,7341
	Dominante	G/G	52	13,4	0,6359	0			
		A/G-A/A	16	12,38	1,3444	-1,0288	-3,706	1,648	0,4539
		C/C	4	6	2,273	-7,6462	-12,105	-3,187	0,00129**
	Recessivo	G/G-A/G	61	13,21	0,6047	0			
		A/A	7	12,71	2,0669	-0,4988	-4,249	3,252	0,7952
		G/G-A/A	59	13,32	0,6056	0			
	Superdominante	G/G-A/A	59	13,32	0,6056	0			
		A/G	9	12,11	1,8741	-1,2109	-4,563	2,141	0,4815
		log-Aditivo	0,1,2				-0,538	-2,273	1,197

**TABELA 21. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	19,96	0,7853	0			
		C/T	13	17,92	1,1292	-2,04	-4,748	0,6678	
		C/C	4	17,75	2,136	-2,213	-6,51	2,0843	0,2703
	Dominante	T/T	27	19,96	0,7853	0			
		C/T-C/C	17	17,88	0,9659	-2,081	-4,534	0,3732	0,104
	Recessivo	T/T-C/T	40	19,3	0,6546	0			
		C/C	4	17,75	2,136	-1,55	-5,815	2,7149	0,4802
	Superdominante	T/T-C/C	31	19,68	0,7367	0			
		C/T	13	17,92	1,1292	-1,754	-4,405	0,8965	0,2017
	log-Aditivo	0,1,2				-1,441	-3,268	0,3862	0,1297

**TABELA 22. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Semântica em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	18,98	0,6957	0			
		A/G	4	19,75	1,6008	0,775	-3,671	5,221	
		A/A	1	16	0	-2,975	-11,558	5,608	0,7418
	Dominante	G/G	40	18,98	0,6957	0			
		A/G-A/A	5	19	1,4491	0,025	-3,977	4,027	0,9903
	Recessivo	G/G-A/G	44	19,05	0,6453	0			
		A/A	1	16	0	-3,0455	-11,53	5,439	0,4855
	Superdominante	G/G-A/A	41	18,9	0,6824	0			
		A/G	4	19,75	1,6008	0,8476	-3,565	5,26	0,7084
	log-Aditivo	0,1,2				-0,3981	-3,541	2,744	0,8051

**TABELA 23. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	29,41	1,614	0			
		C/T	18	27,44	2,049	-1,9637	-7,976	4,048	
		T/T	2	28,5	19,5	-0,9082	-16,644	14,828	0,8143
	Dominante	C/C	49	29,41	1,614	0			
		C/T-T/T	20	27,55	2,321	-1,8582	-7,603	3,887	0,5283
		C/C-C/T	67	28,88	1,299	0			
	Recessivo	C/C-C/T	67	28,88	1,299	0			
		T/T	2	28,5	19,5	-0,3806	-15,964	15,203	0,962
		C/C-T/T	51	29,37	1,644	0			
	Superdominante	C/C-T/T	51	29,37	1,644	0			
		C/T	18	27,44	2,049	-1,9281	-7,864	4,008	0,5265
		log-Aditivo	0,1,2				-1,429	-6,401	3,543

**TABELA 24. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	27,65	2,421	0			
		C/T	48	30,69	1,516	3,04	-2,6307	8,712	
		C/C	4	12,25	3,66	-15,397	-26,5635	-4,231	0,00361**
	Dominante	T/T	17	27,65	2,421	0			
		C/T-C/C	52	29,27	1,577	1,622	-4,4327	7,677	0,60125
		T/T-C/T	65	29,89	1,287	0			
	Recessivo	T/T-C/T	65	29,89	1,287	0			
		C/C	4	12,25	3,66	-17,642	-28,0017	-7,283	0,00138**
		T/T-C/C	21	24,71	2,451	0			
	Superdominante	T/T-C/C	21	24,71	2,451	0			
		C/T	48	30,69	1,516	5,973	0,4743	11,472	0,03693*
		log-Aditivo	0,1,2				-2,463	-7,4709	2,544

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 25. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	29,65	1,461	0			
		A/G	9	23,89	4,517	-5,765	-13,567	2,037	
		A/A	7	28,29	4,286	-1,3681	-10,068	7,332	0,3539
	Dominante	G/G	52	29,65	1,461	0			
		A/G-A/A	16	25,81	3,107	-3,8413	-10,002	2,319	0,226
		G/G-A/G	61	28,8	1,421	0			
	Recessivo	G/G-A/G	61	28,8	1,421	0			
		A/A	7	28,29	4,286	-0,5176	-9,213	8,178	0,9075
		G/G-A/A	59	29,49	1,372	0			
	Superdominante	G/G-A/A	59	29,49	1,372	0			
		A/G	9	23,89	4,517	-5,6026	-13,283	2,078	0,1575
		log-Aditivo	0,1,2				-1,7197	-5,73	2,29



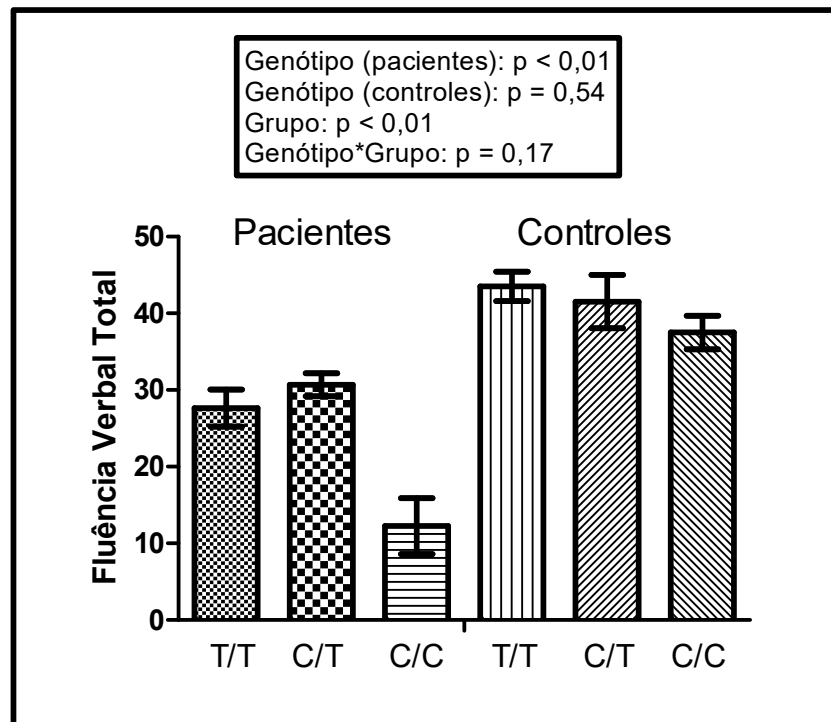
**TABELA 26. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	43,52	1,937	0			
		C/T	13	41,54	3,465	-1,98	-8,96	5	
		C/C	4	37,5	2,179	-6,019	-17,096	5,059	0,5395
	Dominante	T/T	27	43,52	1,937	0			
		C/T-C/C	17	40,59	2,698	-2,93	-9,29	3,429	0,3716
	Recessivo	T/T-C/T	40	42,88	1,706	0			
		C/C	4	37,5	2,179	-5,375	-16,128	5,378	0,3329
	Superdominante	T/T-C/C	31	42,74	1,74	0			
		C/T	13	41,54	3,465	-1,203	-8,046	5,64	0,732
	log-Aditivo	0,1,2				-2,641	-7,334	2,052	0,2764

**TABELA 27. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Total em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	42,4	1,681	0			
		A/G	4	40	6,014	-2,4	-13,43	8,633	
		A/A	1	38	0	-4,4	-25,7	16,901	0,8484
	Dominante	G/G	40	42,4	1,681	0			
		A/G-A/A	5	39,6	4,675	-2,8	-12,67	7,066	0,5809
	Recessivo	G/G-A/G	44	42,18	1,603	0			
		A/A	1	38	0	-4,182	-25,26	16,892	0,6992
	Superdominante	G/G-A/A	41	42,29	1,643	0			
		A/G	4	40	6,014	-2,293	-13,21	8,62	0,6826
	log-Aditivo	0,1,2				-2,296	-10,05	5,453	0,5644

**FIGURA 4. Fluência Verbal Total em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**



**TABELA 28. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	23,12	1,809	0			
		C/T	18	22,72	2,313	-0,4002	-6,989	6,188	
	T/T	2	15,5	15,5	-7,6224	-24,867	9,622	0,6882	
	Dominante	C/C	49	23,12	1,809	0			
		C/T-T/T	20	22	2,413	-1,1224	-7,448	5,203	0,7291
	Recessivo	C/C-C/T	67	23,01	1,453	0			
		T/T	2	15,5	15,5	-7,5149	-24,541	9,512	0,3901
		Superdominante	C/C-T/T	51	22,82	1,803	0		
		C/T	18	22,72	2,313	-0,1013	-6,643	6,44	0,9759
	log-Aditivo	0,1,2				-1,6084	-7,071	3,854	0,5658

**TABELA 29. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	20,24	2,95	0			
		C/T	48	24,96	1,634	4,723	-1,624	11,0696	
	C/C	4	7,75	4,973	-12,4853	-24,982	0,01109	0,01218*	
	Dominante	T/T	17	20,24	2,95	0			
		C/T-C/C	52	23,63	1,672	3,3993	-3,217	10,0154	0,31755
	Recessivo	T/T-C/T	65	23,72	1,444	0			
		C/C	4	7,75	4,973	-15,9731	-27,654	-4,29179	0,00926*
		Superdominante	T/T-C/C	21	17,86	2,747	0		
		C/T	48	24,96	1,634	7,1012	1,095	13,1077	0,02356*
	log-Aditivo	0,1,2				-0,8969	-6,432	4,63866	0,75181

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 30. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	23,54	1,624	0			
		A/G	9	19,33	4,888	-4,205	-12,845	4,435	
	A/A	7	20,57	4,825	-2,967	-12,602	6,668	0,5678	
	Dominante	G/G	52	23,54	1,624	0			
		A/G-A/A	16	19,88	3,356	-3,663	-10,455	3,128	0,2943
	Recessivo	G/G-A/G	61	22,92	1,555	0			
		A/A	7	20,57	4,825	-2,347	-11,89	7,197	0,6315
		Superdominante	G/G-A/A	59	23,19	1,531	0		
		A/G	9	19,33	4,888	-3,853	-12,376	4,67	0,3788
	log-Aditivo	0,1,2				-2,038	-6,443	2,366	0,3677

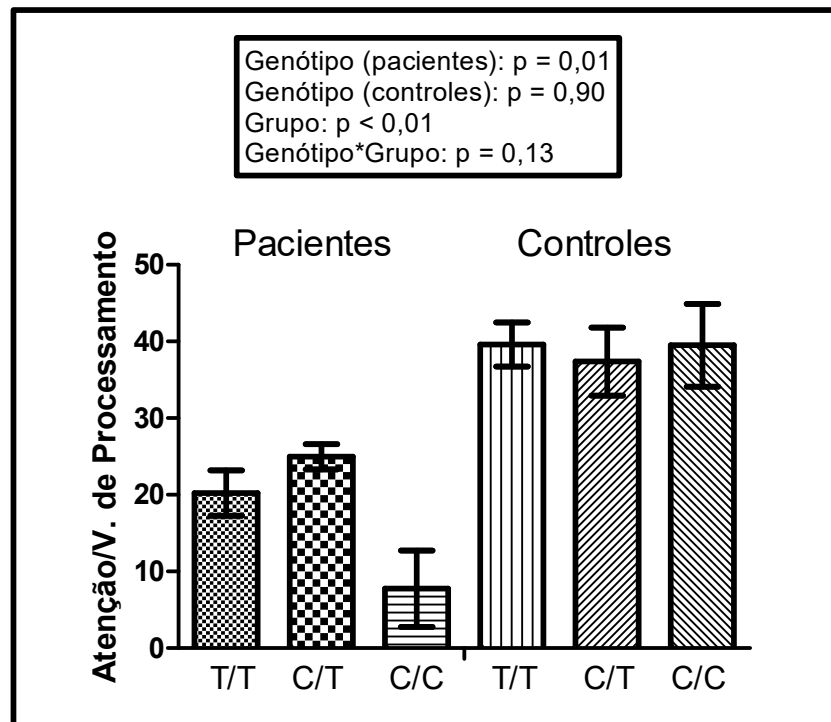
**TABELA 31. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	39,59	2,881	0			
		C/T	13	37,38	4,437	-2,20798	-12,144	7,728	
		C/C	4	39,5	5,393	-0,09259	-15,862	15,677	0,9069
	Dominante	T/T	27	39,59	2,881	0			
		C/T-C/C	17	37,88	3,553	-1,71024	-10,721	7,3	0,7118
	Recessivo	T/T-C/T	40	38,88	2,394	0			
		C/C	4	39,5	5,393	0,625	-14,661	15,911	0,9365
	Superdominante	T/T-C/C	31	39,58	2,577	0			
		C/T	13	37,38	4,437	-2,19603	-11,805	7,413	0,6565
	log-Aditivo	0,1,2				-0,82036	-7,507	5,867	0,8112

**TABELA 32. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e atenção e velocidade de processamento medida pelo Teste de Codificação de Símbolos em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	39,75	2,289	0			
		A/G	4	40,5	5,951	0,75	-13,95	15,4545	
		A/A	1	11	0	-28,75	-57,14	-0,3613	0,14956
	Dominante	G/G	40	39,75	2,289	0			
		A/G-A/A	5	34,6	7,487	-5,15	-18,82	8,5171	0,46419
	Recessivo	G/G-A/G	44	39,82	2,132	0			
		A/A	1	11	0	-28,818	-56,85	-0,7893	0,05017
	Superdominante	G/G-A/A	41	39,05	2,34	0			
		A/G	4	40,5	5,951	1,451	-13,73	16,6332	0,85227
	log-Aditivo	0,1,2				-7,093	-17,69	3,5032	0,1965

**FIGURA 5. Atenção e Velocidade de Processamento em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**



**TABELA 33. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	10,65	0,8464	0			
		C/T	18	11,67	1,2885	1,0136	-2,143	4,17	
	T/T	2	5,5	5,5	-5,1531	-13,415	3,109	0,3609	
	Dominante	C/C	49	10,65	0,8464	0			
		C/T-T/T	20	11,05	1,2947	0,3969	-2,665	3,459	0,8002
	Recessivo	C/C-C/T	67	10,93	0,7064	0			
		T/T	2	5,5	5,5	-5,4254	-13,607	2,756	0,1981
		Superdominante	C/C-T/T	51	10,45	0,8394	0		
		C/T	18	11,67	1,2885	1,2157	-1,936	4,367	0,4523
	log-Aditivo	0,1,2				-0,258	-2,907	2,391	0,8492

**TABELA 34. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	11,35	1,6692	0			
		C/T	48	11,19	0,7566	-0,1654	-3,274	2,943	
	C/C	4	3,25	1,7017	-8,1029	-14,223	-1,983	0,02727*	
	Dominante	T/T	17	11,35	1,6692	0			
		C/T-C/C	52	10,58	0,7666	-0,776	-3,996	2,444	0,63819
	Recessivo	T/T-C/T	65	11,23	0,7019	0			
		C/C	4	3,25	1,7017	-7,9808	-13,612	-2,349	0,0071*
		Superdominante	T/T-C/C	21	9,81	1,5471	0		
		C/T	48	11,19	0,7566	1,378	-1,624	4,38	0,37156
	log-Aditivo	0,1,2				-2,157	-4,787	0,473	0,11265

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 35. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	11,308	0,7692	0			
		A/G	9	7,667	1,748	-3,641	-7,777	0,495	
	A/A	7	10,571	3,2061	-0,7363	-5,349	3,8761	0,2325	
	Dominante	G/G	52	11,308	0,7692	0			
		A/G-A/A	16	8,938	1,6894	-2,3702	-5,645	0,9043	0,1607
	Recessivo	G/G-A/G	61	10,77	0,7188	0			
		A/A	7	10,571	3,2061	-0,1991	-4,839	4,4407	0,93324
		Superdominante	G/G-A/A	59	11,22	0,7653	0		
		A/G	9	7,667	1,748	-3,5537	-7,625	0,5179	0,09184
	log-Aditivo	0,1,2				-1,0352	-3,172	1,1012	0,34572

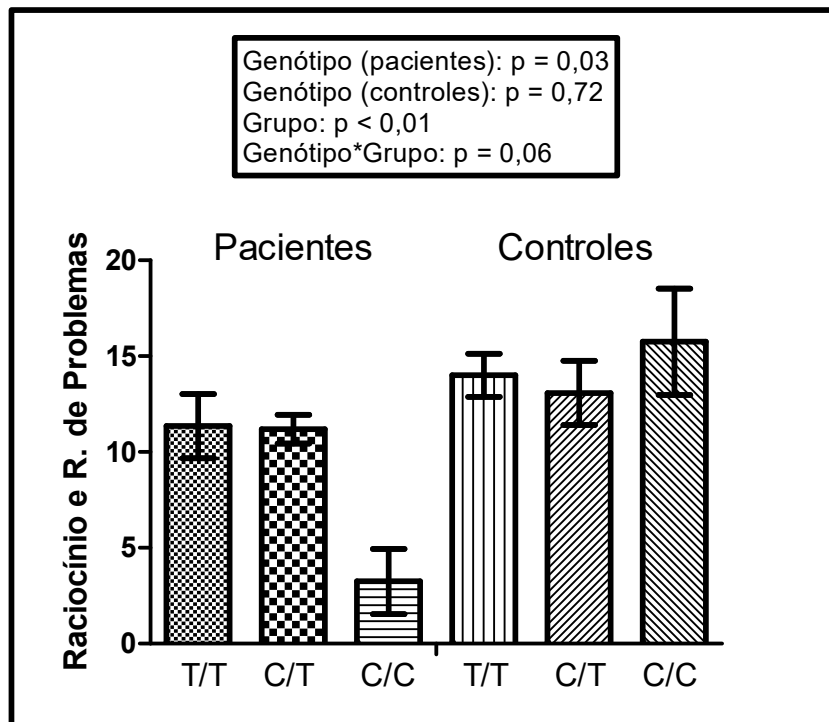
**TABELA 36. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	14	1,1272	0			
		C/T	13	13,08	1,6736	-0,9231	-4,819	2,973	
		C/C	4	15,75	2,7801	1,75	-4,433	7,933	0,7221
	Dominante	T/T	27	14	1,1272	0			
		C/T-C/C	17	13,71	1,424	-0,2941	-3,852	3,263	0,8721
	Recessivo	T/T-C/T	40	13,7	0,9256	0			
		C/C	4	15,75	2,7801	2,05	-3,946	8,046	0,5064
	Superdominante	T/T-C/C	31	14,23	1,0346	0			
		C/T	13	13,08	1,6736	-1,1489	-4,931	2,633	0,5548
	log-Aditivo	0,1,2				0,2311	-2,406	2,869	0,8645

**TABELA 37. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e raciocínio e resolução de problemas medida pelo Teste da Torre de Londres em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	13,97	0,9125	0			
		A/G	4	16,75	1,8428	2,775	-3,03	8,5799	
		A/A	1	4	0	-9,975	-21,182	1,2321	0,14245
	Dominante	G/G	40	13,97	0,9125	0			
		A/G-A/A	5	14,2	2,9223	0,225	-5,21	5,6604	0,93571
	Recessivo	G/G-A/G	44	14,23	0,8502	0			
		A/A	1	4	0	-10,227	-21,406	0,9515	0,07999
	Superdominante	G/G-A/A	41	13,73	0,9226	0			
		A/G	4	16,75	1,8428	3,018	-2,916	8,953	0,32443
	log-Aditivo	0,1,2				-1,25	-5,504	3,0044	0,56771

**FIGURA 6. Raciocínio e Resolução de Problemas em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**





**TABELA 38. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	-1,417	0,132	0			
		C/T	18	-1,44	0,1631	-0,022857	-0,5065	0,4607	
	T/T	2	-1,94	1,37	-0,522857	-1,7886	0,7429	0,7217	
	Dominante	C/C	49	-1,417	0,132	0			
		C/T-T/T	20	-1,49	0,1803	-0,072857	-0,5369	0,3912	0,7593
	Recessivo	C/C-C/T	67	-1,423	0,1054	0			
		T/T	2	-1,94	1,37	-0,516716	-1,7664	0,733	0,4206
		Superdominante	C/C-T/T	51	-1,438	0,1332	0		
			C/T	18	-1,44	0,1631	-0,002353	-0,4822	0,4775
	log-Aditivo	0,1,2				-0,107359	-0,5082	0,2935	0,6013

**TABELA 39. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	-1,563	0,2251	0			
		C/T	48	-1,28	0,112	0,2825	-0,17177	0,7368	
	C/C	4	-2,803	0,4524	-1,2396	-2,13407	-0,3451	0,00244**	
	Dominante	T/T	17	-1,563	0,2251	0			
		C/T-C/C	52	-1,397	0,1217	0,1654	-0,3219	0,6528	0,5081
	Recessivo	T/T-C/T	65	-1,354	0,1017	0			
		C/C	4	-2,803	0,4524	-1,4482	-2,28041	-0,616	0,0011**
		Superdominante	T/T-C/C	21	-1,799	0,2247	0		
			C/T	48	-1,28	0,112	0,5186	0,07791	0,9594
	log-Aditivo	0,1,2				-0,1799	-0,58395	0,2241	0,38594

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA 40. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e desempenho cognitivo global medido pelo escore composto da BACS em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	-1,353	0,1138	0			
		A/G	9	-1,856	0,3344	-0,5031	-1,126	0,11994	
	A/A	7	-1,661	0,4364	-0,3089	-1,0037	0,3858	0,23622	
	Dominante	G/G	52	-1,353	0,1138	0			
		A/G-A/A	16	-1,771	0,2598	-0,4181	-0,9084	0,07217	0,09937
	Recessivo	G/G-A/G	61	-1,427	0,1101	0			
		A/A	7	-1,661	0,4364	-0,2347	-0,9311	0,46172	0,51121
		Superdominante	G/G-A/A	59	-1,389	0,112	0		
			A/G	9	-1,856	0,3344	-0,4664	-1,0828	0,14999
	log-Aditivo	0,1,2				-0,2255	-0,5448	0,09379	0,17094

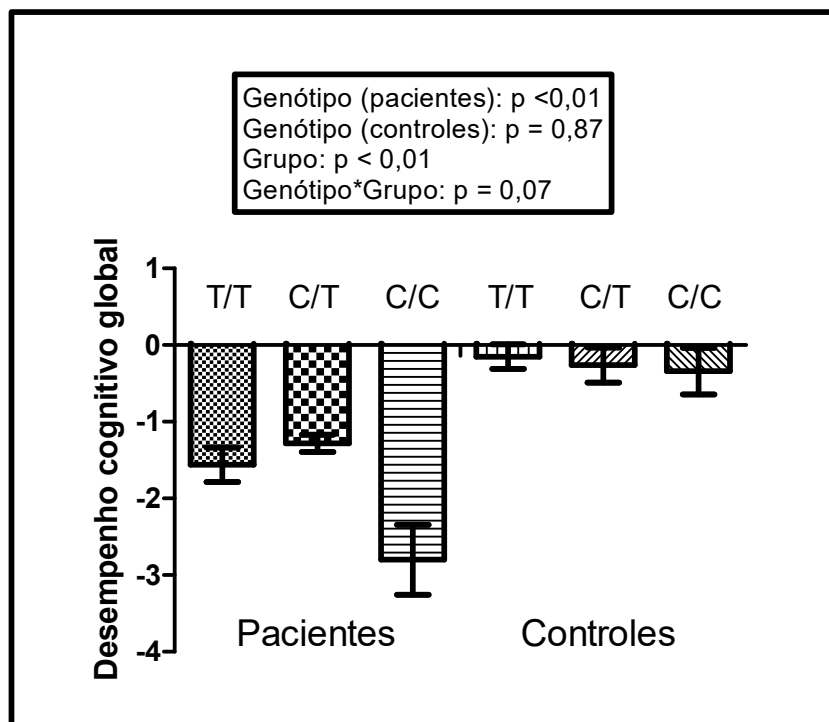
**TABELA 41. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e desempenho cognitivo global medida pelo escore composto da BACS em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	-0,1541	0,1631	0			
		C/T	13	-0,2646	0,2312	-0,11054	-0,6588	0,4377	
		C/C	4	-0,3425	0,3086	-0,18843	-1,0585	0,6816	0,87
	Dominante	T/T	27	-0,1541	0,1631	0			
		C/T-C/C	17	-0,2829	0,1869	-0,12887	-0,6258	0,3681	0,6139
	Recessivo	T/T-C/T	40	-0,19	0,1318	0			
		C/C	4	-0,3425	0,3086	-0,1525	-0,9955	0,6905	0,7247
	Superdominante	T/T-C/C	31	-0,1784	0,1464	0			
		C/T	13	-0,2646	0,2312	-0,08623	-0,6176	0,4451	0,752
	log-Aditivo	0,1,2				-0,10006	-0,4684	0,2683	0,5972

**TABELA 42. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e desempenho cognitivo global medida pelo escore composto da BACS em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	IC95%		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	-0,1875	0,1268	0			
		A/G	4	-0,1725	0,4646	0,015	-0,8191	0,8491	
		A/A	1	-1,02	0	-0,8325	-2,4428	0,7778	0,6002
	Dominante	G/G	40	-0,1875	0,1268	0			
		A/G-A/A	5	-0,342	0,3978	-0,1545	-0,9078	0,5988	0,6897
	Recessivo	G/G-A/G	44	-0,1861	0,1209	0			
		A/A	1	-1,02	0	-0,8339	-2,4236	0,7558	0,3097
	Superdominante	G/G-A/A	41	-0,2078	0,1253	0			
		A/G	4	-0,1725	0,4646	0,0353	-0,7981	0,8687	0,9342
	log-Aditivo	0,1,2				-0,2086	-0,7983	0,3811	0,4918

**FIGURA 7. Desempenho cognitivo global (escore z) em função do genótipo do rs12720071 (T > C) do CNR1 em pacientes e controles:**



## 5. DISCUSSÃO

O objetivo do nosso estudo foi testar a hipótese de que variações genéticas dos receptores endocanabinóides estariam associados com os déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia e também poderiam contribuir com o risco para a doença. Nossa amostra tinha aproximadamente 40 anos e foi composta por sua maioria por indivíduos do sexo masculino. Os pacientes tiveram em média 3 anos a menos de estudo do que os controles e desempenho cognitivo global de aproximadamente 1,5 DP abaixo da média ( $p < 0,01$ ). Controlamos esta diferença educacional comparando o desempenho cognitivo do subgrupo de pacientes com nível educacional mais alto (10 anos ou mais,  $n=22$ ) com o dos controles, e, mesmo assim, o desempenho dos pacientes foi significativamente inferior (escore  $z$ :  $-0,82 \times -0,2$ ,  $p=0,002$ ). Além disso, como nossa amostra de pacientes foi composta somente por sujeitos estabilizados do ponto de vista dos sintomas psicóticos, os possíveis efeitos dos sintomas positivos sobre o desempenho cognitivo (Addington, Addington, & Maticka-Tyndale, 1991) foram controlados.

Estes resultados são condizentes com a literatura sobre déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia, que mostram que o déficit cognitivo médio associado à doença é de aproximadamente 1 a 2 DP abaixo dos sujeitos saudáveis (Dickinson et al., 2007; Kahn & Keefe, 2013). Com relação aos domínios individuais, as funções cognitivas mais comprometidas foram atenção, velocidade motora e função cognitiva global. Metanálises apontam para um padrão generalizado de déficits nos pacientes, com os maiores tamanhos de efeito encontrados nos domínios de memória episódica, atenção e processamento de informação (Fioravanti et al., 2005; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009).

Encontramos associação entre o polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e o risco para o desenvolvimento da doença. Além dos pacientes apresentarem maior proporção do alelo C, os portadores do alelo C (T/C ou C/C) tiveram mais chance (3,86 vezes no modelo dominante e 1,73 vezes no modelo aditivo) de ter esquizofrenia do que os indivíduos T/T ( $p < 0,001$ , significativo mesmo após correção para múltiplos testes). Para o SNP rs2229579 (G > A) do CNR2, apesar de não ter havido associação dos genótipos com a doença, o alelo A foi nominalmente correlacionado com o risco para a esquizofrenia ( $p=0,024$ , não significativo após correção para múltiplos testes).

Com relação ao desempenho cognitivo, encontramos associação consistente dos genótipos do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 com o desempenho cognitivo dos pacientes em diversos domínios cognitivos. Pacientes C/C apresentaram desempenho significativamente pior na velocidade motora ( $p < 0,003$ , significativo após correção para múltiplos testes), fluência verbal ( $p < 0,003$ ,

significativo após correção para múltiplos testes), atenção/velocidade de processamento ( $p=0,009$ , não significativo após correção para múltiplos testes) e raciocínio e resolução de problemas ( $p=0,007$ , não significativo após correção para múltiplos testes) em relação aos portadores do alelo T. Com relação à memória de trabalho, de forma paradoxal, indivíduos C/C, mas também os T/T, apresentaram pior desempenho ( $p<0,003$ , significativo após correção para múltiplos testes), enquanto que os portadores do alelo C foram melhor na tarefa cognitiva ( $p<0,003$ , significativo após correção para múltiplos testes). Apesar disso, a associação significativa com o desempenho cognitivo global, favorece as primeiras associações, pois indivíduos homocigotos para o alelo variante (C/C) apresentaram desempenho cognitivo geral muito inferior aos portadores do alelo T ( $p<0,003$ , significativo após correção para múltiplos testes). Nenhum outro polimorfismo se associou com o desempenho cognitivo dos pacientes ou dos controles. Os resultados estão resumidos na TABELA 43.

**TABELA 43. Resumo dos resultados das associações entre polimorfismos dos receptores endocanabinóides e os sujeitos do estudo:**

Parâmetros avaliados	Sz			Ct	
	SNPs	rs1049353	rs12720071	rs12720071	rs2229579
Risco de Sz	-	**	NS	**	NS
Risco de DC	NS	NS	NS	-	-
Memória verbal	*	NS	NS	NS	NS
Memória de trabalho	NS	**	*	NS	NS
Velocidade motora	NS	**	NS	NS	NS
Fluência verbal semântica	NS	**	NS	NS	NS
Fluência verbal categorial (letra F)	NS	*	NS	NS	NS
Fluência verbal categorial (letra S)	NS	*	NS	NS	NS
Fluência verbal total	NS	**	NS	NS	NS
Atenção e velocidade de processamento	NS	*	NS	NS	NS
Raciocínio e resolução de problemas	NS	*	NS	NS	NS
Escore composto (z)	NS	**	NS	NS	NS

ABREVIACÕES: Sz: esquizofrenia; Ct: controles; SNPs: *single nucleotide polymorphisms*; DC: déficit cognitivo. \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,003$  (significativo após correção para múltiplos testes pelo método de Bonferroni); NS: não significativo.

Como já ressaltamos, os estudos de associação genética que avaliaram variações dos genes dos receptores endocanabinóides na esquizofrenia encontraram resultados contraditórios. Dos estudos que avaliaram o CNR1, cinco encontraram associação positiva (Ballon et al., 2006; Chavarría-Siles et al., 2008a; Martínez-Gras et al., 2006; H Ujike et al., 2002) e 12 estudos foram negativos (Bae et al., 2014; Copoglu et al., 2015; Costa et al., 2013; Hamdani et al., 2008; Krebs, M.O., Leroy, S., Duaux, E., Bourdel, M.C., Griffon, N., Laqueille, X., Dervaux, A., Gorwood, P., Olie, J.P., Loo, H., Poirier, 2002; Leroy et al., 2001; Monteleone et al., 2010; Tsai et al., 2000; H Ujike et al., 2002; Zammit et al., 2007).

Oito estudos avaliaram o polimorfismo rs1049353 do CNR1, com uma associação positiva (Costa et al., 2013) e 7 negativas (Copoglu et al., 2015; Hamdani et al., 2008; Leroy et al., 2001; Monteleone et al., 2010; Seifert et al., 2007; H Ujike et al., 2002; Zammit et al., 2007), o que foi condizente com a ausência de associação com a doença que detectamos em nossa amostra. A associação do polimorfismo rs12720071 do CNR1 com a esquizofrenia foi testada por somente 1 estudo. Costa e colaboradores investigaram 12 tag SNPs do CNR1 (dentre eles o rs12720071) em um estudo de gene candidato com 170 pacientes e 350 controles e não encontraram associação deste polimorfismo com o risco para a síndrome (OR [IC95%]: 1,28 [0,87-1,87]) (Costa et al., 2013), o que contraria nossos achados.

Apesar da região cromossômica que contém o CNR1 (6q14-q15) ter sido sugerida como um *locus* de susceptibilidade para a esquizofrenia em estudos de *linkage* (Cao et al., 1997), os modernos estudos GWAS também não encontraram associação de polimorfismos deste gene com o transtorno (Ripke et al., 2014).

Três estudos avaliaram associação do CNR2 com a esquizofrenia (Bae et al., 2014; Ishiguro et al., 2010; Tong et al., 2013). Dois estudos avaliaram a associação do rs2229579 (G > A) do CNR2 com a síndrome. Tong e colaboradores investigaram a associação em 316 pacientes e 334 controles Chineses e encontraram que o alelo variante A se correlacionou positivamente com o risco para o transtorno (OR [IC95%]: 1,33 [1,02-1,74], p=0,03) (Tong et al., 2013), achado que foi confirmado em nossa amostra. Por outro lado, Ishiguro e colegas encontraram maior frequência do alelo G em uma amostra de 1152 pacientes e 1194 controles japoneses. Este achado foi replicado em uma segunda amostra de 768 pacientes e 726 controles de uma região diferente do Japão. Para a amostra combinada, a frequência do alelo G também foi maior nos pacientes (OR [IC95%]: 1,19 [1,09-1,31], p=0,001) (Ishiguro et al., 2010).

A dificuldade de replicação dos resultados de associação genética é um problema já amplamente relatado (Ioannidis, 2005). Diversas limitações metodológicas foram aventadas para explicar os resultados inconsistentes, tais como: viés de seleção (a população sob risco consiste em extratos que variam quanto à frequência alélica com relação ao *locus* de interesse, ou a população é miscigenada e a probabilidade de ser selecionado como um caso ou um controle varia com relação ao extrato); erros de classificação da exposição (problemas com a genotipagem); estratificação populacional (subpopulações diferem quanto à frequência alélica e risco para o desfecho); tamanhos amostrais inadequados (poder do estudo inadequado para identificar associação com tamanhos de efeito pequenos); múltiplos testes e viés de publicação (múltiplos *loci* são avaliados em cada estudo, muitos testes estatísticos são realizados e múltiplos estudos são feitos, mas somente os resultados positivos

são reportados). Apesar disso, pode existir variação verdadeira na população entre o genótipo de interesse e o desfecho estudado, o que pode ser explicado pelo fato de que os alelos de risco verdadeiro podem estar em desequilíbrio de ligação com alelos diferentes em diferentes populações ou porque existe heterogeneidade alélica entre grupos étnicos (Colhoun, McKeigue, & Davey Smith, 2003). Metanálises de estudos genéticos de associação fornecem uma abordagem quantitativa mais efetiva para combinar os resultados de vários estudos que avaliam a mesma variação e estimar e explicar a sua diversidade (Ioannidis, Ntzani, Trikalinos, & Contopoulos-Ioannidis, 2001).

Somente um estudo avaliou a possível influência da variação rs12720071 (T > C) do CNR1 sobre o desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia. Ho e colaboradores avaliaram a interação do polimorfismo e do uso de maconha sobre o volume cerebral e as funções neurocognitivas em uma amostra de 235 pacientes com a doença (Ho et al., 2011). Os resultados foram muito interessantes e condizentes com os nossos achados. Os pacientes portadores do alelo C apresentaram pior desempenho em testes que avaliavam atenção e velocidade de processamento da informação ( $p=0,02$ ) e raciocínio de resolução de problemas ( $p=0,01$ ). Para este último domínio, foi identificado um efeito aditivo do uso de maconha ( $p=0,04$ ), ou seja, os pacientes portadores do alelo variante e que faziam uso pesado de maconha apresentaram desempenho ainda pior. O genótipo não teve influência sobre os outros domínios cognitivos avaliados (memória verbal, linguagem, habilidades visuoespaciais e habilidades motoras). De forma coerente, pacientes portadores do alelo C também apresentaram menor volume de substância branca frontal, temporal e total, e houve efeito aditivo do uso de cannabis em relação aos menores níveis da substância branca parietal.

Apontando na mesma direção, encontramos associação entre este polimorfismo e 5 domínios cognitivos em nossa amostra. Pacientes C/C, apresentaram pior desempenho nas tarefas de velocidade motora, fluência verbal, memória de trabalho (significativa mesmo após correção para múltiplos testes), atenção/velocidade de processamento e raciocínio/resolução de problemas (nominalmente significativo). Estes dados confirmam a literatura com relação aos domínios de atenção/velocidade de processamento, raciocínio/resolução de problemas (efeito negativo do genótipo) e memória verbal (sem efeito do genótipo), mas são contrários à ausência de efeito sobre a linguagem e habilidades motoras descrito por Ho e colaboradores.

O CB1R é o principal receptor endocanabinóide do SNC e tem importante função na modulação de outros sistemas de neurotransmissores através dos mecanismos de plasticidade sináptica de curto e longo prazo. Os processos de plasticidade sináptica de curto prazo são importantes para a coordenação do fluxo de informações em redes neurais, enquanto as de longo prazo tem papel importante na

consolidação e remodelamento das sinapses. De forma geral, o SEc, via CB1R, otimiza a comunicação sináptica através da eliminação do fluxo de informação em sinapses específicas, garantindo assim um ajuste fino do processamento de informação em circuitos neurais (Fernando Rodríguez de Fonseca et al., 2005), o que o torna central para o funcionamento das habilidades cognitivas normais.

O gene que codifica o CB1R (gene CNR1) localiza-se no cromossomo 6 (6q14-q15) e foram identificados 3.732 SNPs em sua estrutura (Center for Biotechnology Information (US), 2014). Um polimorfismo pode ser funcional e exercer seus efeitos na susceptibilidade para as doenças em três situações (Ho et al., 2011). Primeiro, se a substituição de um aminoácido mudar a estrutura da proteína (Sunyaev, Ramensky, & Bork, 2000). Segundo, alterando a expressão, estabilidade ou localização do RNAm através da regulação da transcrição (alterando sítios de ligação de fatores de transcrição (Prokunina et al., 2002)) ou via *splicing* alternativo (Cartegni, Chew, & Krainer, 2002). Por fim, se a variante estiver em desequilíbrio de ligação com outro SNP funcional (Slatkin, 2008). O polimorfismo rs12720071 (T > C) é uma substituição de uma timina por uma citosina na região UTR-3' (*untranslated region*), uma região não traduzida, mas que pode ter funções importantes na regulação da expressão gênica (Barrett, Fletcher, & Wilton, 2012). Nenhum estudo até o momento examinou como este SNP poderia mediar a expressão ou função do CNR1, mas há evidências de que a região genômica que cerca este polimorfismo poderia ser um local de ligação de um fator de transcrição (Heinemeyer et al., 1998), o “CCAAT/enhancer-binding protein beta” (C/EBP beta) (Akira et al., 1990). Este fator de transcrição pode regular a expressão gênica e já foi associado com a neurogênese embrionária, neuroplasticidade no adulto, processos de aprendizado e memória, além de regeneração neuronal (Ménard et al., 2002; Pulido-Salgado, Vidal-Taboada, & Saura, 2015). Assim, como sugerido por Ho e colaboradores, a substituição do nucleotídeo induzido pela mutação poderia potencialmente modificar o sítio de ligação do fator de transcrição e, assim, alterar a expressão do CB1R (Ho et al., 2011).

Diversas linhas de evidência encontraram associação entre alterações do SEc e prejuízos na memória de trabalho. Bossong e colaboradores encontraram evidências de alteração do funcionamento da memória de trabalho induzido pelo agonista CB1R delta-9-tetrahidrocannabinol, THC, em controles saudáveis (Bossong et al., 2012). O THC é capaz de induzir diversos sintomas semelhantes aos da esquizofrenia (Sewell, Skosnik, Garcia-Sosa, Ranganathan, & D'Souza, 2010), dentre eles os prejuízos cognitivos (Solowij & Michie, 2007). Condizente com este fato, pesquisadores encontraram maiores alterações de estruturas cerebrais relacionadas à memória de trabalho em pacientes com esquizofrenia e controles que eram usuários de cannabis comparados aos não usuários, o que pode sugerir que o uso abusivo da substância poderia potencializar o processo patológico subjacente associado à esquizofrenia



(Smith et al., 2014). Além disso, Bioque e colaboradores também encontraram associação entre expressão proteica de componentes do SEc e a memória de trabalho em pacientes com esquizofrenia em primeiro surto psicótico (Bioque et al., 2016). Ademais, estudos em modelo animal sugerem a participação do SEc no funcionamento do CPF (Egerton, Allison, Brett, & Pratt, 2006), região cerebral central para este domínio cognitivo (Eriksson, Vogel, Lansner, Bergström, & Nyberg, 2015). Skosnik, Ranganathan e D'Souza propõe que, em condições normais, o SEc, via CB1R, modula a liberação GABAérgica de interneurônios no CPF por meio da plasticidade sináptica de curto prazo (*depolarization-induced suppression of inhibition, DSI*), processo que é perturbado pelo agonismo excessivo e generalizado ocasionado pelos canabinóides exógenos, tais como o THC, que levariam a hiperativação disfuncional dos receptores tipo 1, alteração da DSI e perda da modulação do disparo dos neurônios piramidais glutamatérgicos, com consequente alteração na liberação de dopamina no CPFdl e prejuízos da memória de trabalho (Skosnik, Ranganathan, & D'Souza, 2012). Além disso, estudo demonstrou menores níveis de RNAm do CB1R no CPFdl de pacientes com esquizofrenia (Eggen et al., 2008). Por fim, Volk e Lewis ressaltam que outras linhas de evidência mostram que os pacientes com esquizofrenia já apresentam alterações adicionais na regulação da neurotransmissão GABAérgica sobre as células piramidais no CPFdl (David W. Volk & Lewis, 2016), tais como alterações nas espinhas dendríticas das células piramidais (Kolluri, Sun, Sampson, & Lewis, 2005) e reduções dos níveis de RNAm da enzima GAD67, responsável pela síntese do GABA nos interneurônios inibitórios (Straub et al., 2007; D W Volk, Austin, Pierri, Sampson, & Lewis, 2000).

Assim, a variação rs12720071 poderia alterar a modulação da transcrição gênica do CNR1, o que poderia levar a menores níveis de CB1R, com consequente perda da função modulatória do SEc sobre o neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica no CPF, interferindo ainda mais com os mecanismos de regulação sináptica já alterada das células piramidais e GABAérgicas, o que poderia resultar na disfunção da memória de trabalho apresentada pelo subgrupo de pacientes homozigotos para o alelo variante deste polimorfismo.

Por outro lado, as alterações de velocidade motora e fluência verbal e sua relação com o SEc podem ser melhor compreendida de outra forma. Em um estudo que buscou identificar as dimensões cognitivas mais afetadas na esquizofrenia reunindo trabalhos que utilizaram análise fatorial, a velocidade motora (medida pela tarefa motora com fichas) e a fluência verbal foram agrupadas no domínio cognitivo da velocidade de processamento de informação (Nuechterlein et al., 2004, p. 33). Esta habilidade cognitiva individual, medida pela rapidez que um indivíduo executa tarefas cognitivas (Magistro et al., 2015), é vista como uma medida geral dos mecanismos cognitivos que são amplamente utilizados para dar suporte à execução fluente de processos perceptivos, cognitivos e

motores (Lezak, 2012). Alterações volumétricas no lobo pré-frontal e temporal foram relacionados com alterações de fluência verbal em pacientes com esquizofrenia, mas distúrbios funcionais e padrões alterados de conectividade cerebral também podem ser fatores relacionados ao pior desempenho neste domínio (Zaytseva et al., 2018). Sabe-se que a velocidade de processamento de informação depende em larga escala das propriedades da substância branca cerebral (Borghesani et al., 2013; Jacobs et al., 2013) e o volume e integridade da substância branca está globalmente relacionado a este domínio (Magistro et al., 2015). Existem evidências de que os endocanabinóides, via CB1R, CB2R ou ambos poderiam regular a mielinização no cérebro em desenvolvimento (Arévalo-Martín et al., 2007) e no cérebro adulto (Kittler et al., 2000; Scotter, Abood, & Glass, 2010). Os endocanabinóides podem estimular a produção de mielina modulando a sobrevivência (Molina-Holgado et al., 2002), migração e diferenciação de células progenitoras em oligodendrócitos (Arévalo-Martín et al., 2007). Além disso, o SEc tem papel central na maturação de circuitos córtico-límbicos, dando suporte para processos fundamentais, tais como o equilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e excitatória (Meyer, Lee, & Gee, 2018). A ativação de CB1R em neurônios glutamatérgicos modula a neurotransmissão gabaérgica, que é crítica para o remodelamento desenvolvimental de circuitos inibitórios durante a adolescência (Fortin & Levine, 2007; Tseng, Chambers, & Lipska, 2009). De fato, no estudo de Ho e colaboradores, pacientes portadores do alelo variante (alelo C) do rs12720071 (T > C) do CNR1 apresentaram menor volume da substância branca cerebral total, frontal e temporal (Ho et al., 2011).

Portanto, pode-se supor que o polimorfismo rs12720071 também poderia alterar a modulação da transcrição gênica do CNR1 em períodos neurodesenvolvimentais chave, tais como o desenvolvimento pré-natal e/ou durante a adolescência. Receptores CB1 alterados poderiam perder sua capacidade de modular os mecanismos envolvidos na diferenciação dos oligodendrócitos e mielinização fisiológica do SNC, o que poderia se associar a alterações funcionais e de conectividade de substância branca e contribuir para os déficits de processamento de informação vistas nos pacientes.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, que devem ser consideradas para a avaliação equilibrada dos nossos resultados. Primeiro, o pequeno tamanho da nossa amostra deve ser considerado, principalmente quando dividimos a amostra em subgrupos cognitivos ou com relação aos genótipos com menor frequência. Segundo, a população brasileira apresenta uma alta proporção de miscigenação (Giolo et al., 2012) e este fato pode trazer problemas de estratificação populacional (Gomes et al., 2017). Por fim, temos a limitação inerente a todos os estudos genéticos, pois a influência dos fatores ambientais, que podem ser tão importantes quanto e interagir com os fatores genéticos para influenciar a patogênese das doenças multifatoriais, não são totalmente considerados ou controlados (Traynor & Singleton, 2010).

Apesar destas limitações, nosso estudo traz algumas contribuições para o melhor entendimento da patogênese dos déficits cognitivos na esquizofrenia. Somente um estudo até o momento havia avaliado o efeito de polimorfismos do CNR1 sobre a capacidade cognitiva de pacientes com esquizofrenia e nosso trabalho foi o primeiro que comparou o desempenho dos pacientes com controles saudáveis e o efeito das variações nos dois grupos. Além disso, obtivemos resultados de associação entre variações do CNR1 e alterações cognitivas que foram consistentes e significativas mesmo após correção para múltiplos testes utilizando o método de Bonferroni, sabidamente mais rigoroso para controlar falsos-positivos (erro do tipo I). Por fim, visando minimizar o problema que a heterogeneidade fenotípica da esquizofrenia traz para a elucidação de suas bases genéticas, optamos por focar no estudo do domínio cognitivo, já bem caracterizado como um endofenótipo da doença, teoricamente mais próximo do substrato neural e com arquitetura genética menos complexa do que o fenótipo completo. Incorporar os endofenótipos aos estudos genéticos da esquizofrenia pode fornecer maior esclarecimento sobre as bases genéticas e os mecanismos biológicos da doença (Ren, Li, Li, & Wang, 2017).

Portanto, considerando seu caráter preliminar e o fato de que devem ser interpretados com cautela, nossos resultados podem contribuir para a compreensão dos determinantes genéticos dos déficits cognitivos da esquizofrenia e, assim, estimular novos estudos que visem sua replicação e ampliação do nosso conhecimento sobre esta condição.

## 6. CONCLUSÃO

Apesar de limitados por questões metodológicas, nossos dados dão suporte a hipótese geral de que variações do CNR1 podem estar associados à fisiopatologia dos déficits cognitivos da esquizofrenia. Em particular, a consistente associação do genótipo C/C do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 com o pior desempenho cognitivo nos pacientes (e a ausência de associação nos controles), sugere que esta variação pode estar envolvida na patogênese de seus déficits cognitivos, especialmente memória de trabalho e velocidade de processamento de informação. Já as associações dos polimorfismos rs12720071 (T > C) do CNR1 (portadores do alelo C tiveram maior risco) e rs2229579 (G > A) do CNR2 (maior proporção do alelo A nos pacientes) com o risco para a síndrome devem ser interpretadas com cautela, dadas as imperfeições dos estudos de associação no geral e as limitações do nosso estudo em particular. Apesar disso, nossos resultados são relevantes e podem estimular novas pesquisas, necessárias para replicar estes achados e contribuir para a difícil tarefa de desvendar a arquitetura genética deste transtorno tão grave e que traz sofrimento a um número tão grande de pessoas. Acreditamos firmemente que este caminho vale a pena ser seguido, pois em última instância, o entendimento do complexo papel dos genes na patogênese da esquizofrenia poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais efetivas e capazes de aliviar o sofrimento dos pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu, M., & Mattos, P. (2010). Memória. In A. N. Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P (Ed.), *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Addington, J., Addington, D., & Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5(2), 123–134. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1931805>
- Aguado, T., Palazuelos, J., Monory, K., Stella, N., Cravatt, B., Lutz, B., ... Galve-Roperh, I. (2006). The Endocannabinoid System Promotes Astroglial Differentiation by Acting on Neural Progenitor Cells. *Journal of Neuroscience*, 26(5), 1551–1561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3101-05.2006>
- Akira, S., Isshiki, H., Sugita, T., Tanabe, O., Kinoshita, S., Nishio, Y., ... Kishimoto, T. (1990). A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family. *The EMBO Journal*, 9(6), 1897–1906. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2112087>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico Dsm-5*.
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
- Andreasen, N. C. (1979). Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry*, 36(12), 1315–1321. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/496551>
- Araújo, G. E., Resende, C. B. de, Cardoso, A. C. A., Teixeira, A. L., Keefe, R. S. E., & Salgado, J. V. (2015). Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 70(4), 278–282. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(04\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(04)10)
- Arévalo-Martín, Á., García-Ovejero, D., Rubio-Araiz, A., Gómez, O., Molina-Holgado, F., & Molina-Holgado, E. (2007). Cannabinoids modulate Olig2 and polysialylated neural cell adhesion molecule expression in the subventricular zone of post-natal rats through cannabinoid receptor 1 and cannabinoid receptor 2. *European Journal of Neuroscience*, 26(6), 1548–1559. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05782.x>
- Arnedo, J., Svrakic, D. M., Del Val, C., Romero-Zaliz, R., Hernández-Cuervo, H., Fanous, A. H., ... Zwir, I. (2015). Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: Confirmation in three independent genome-wide association studies. *American Journal of Psychiatry*, 172(2), 139–153. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040435>
- Badner, J. A., & Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 405–411. <https://doi.org/10.1038/sj/mp/4001012>
- Bae, J. S., Kim, J. Y., Park, B.-L., Kim, J.-H., Kim, B., Park, C. S., ... Woo, S.-I. (2014). Genetic association analysis of CNR1 and CNR2 polymorphisms with schizophrenia in a Korean population. *Psychiatric Genetics*, 24(5), 1. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000047>
- Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M. C., Charles-Nicolas, A., Krebs, M. O., & Poirier, M. F. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene (CNR1): association with cocaine addiction in an African-Caribbean population. *The Pharmacogenomics Journal*, 6(2), 126–130.

<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500352>

- Barrett, L. W., Fletcher, S., & Wilton, S. D. (2012). *Regulation of eukaryotic gene expression by the untranslated gene regions and other non-coding elements. Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 69). <https://doi.org/10.1007/s00018-012-0990-9>
- Basavarajappa, B. S., Nixon, R. A., & Arancio, O. (2009). Endocannabinoid system: emerging role from neurodevelopment to neurodegeneration. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(4), 448–462. <https://doi.org/10.2174/138955709787847921>
- Berghuis, P., Rajnicek, A. M., Morozov, Y. M., Ross, R. A., Mulder, J., Urban, G. M., ... Harkany, T. (2007). Hardwiring the Brain: Endocannabinoids Shape Neuronal Connectivity. *Science*, 316(5828), 1212–1216. <https://doi.org/10.1126/science.1137406>
- Berrendero, F., García-Gil, L., Hernández, M. L., Romero, J., Cebeira, M., de Miguel, R., ... Fernández-Ruiz, J. J. (1998). Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development (Cambridge, England)*, 125(16), 3179–3188. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671590>
- Bilder, R. M., Howe, A., Novak, N., Sabb, F. W., & Parker, D. S. (2011). The genetics of cognitive impairment in schizophrenia: a phenomic perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.002>
- Bioque, M., Cabrera, B., García-Bueno, B., Mac-Dowell, K. S., Torrent, C., Saiz, P. A., ... FLAMM-PEPs Study - Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental. (2016). Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 75, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.002>
- Bisogno, T., Howell, F., Williams, G., Minassi, A., Cascio, M. G., Ligresti, A., ... Doherty, P. (2003). Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *Journal of Cell Biology*, 163(3), 463–468. <https://doi.org/10.1083/jcb.200305129>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Borghesani, P. R., Madhyastha, T. M., Aylward, E. H., Reiter, M. A., Swamy, B. R., Warner Schaie, K., & Willis, S. L. (2013). The association between higher order abilities, processing speed, and age are variably mediated by white matter integrity during typical aging. *Neuropsychologia*, 51(8), 1435–1444. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.03.005>
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Oudman, E., Saliassi, E., ... Ramsey, N. F. (2012). Effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function. *Biological Psychiatry*, 71(8), 693–699. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.008>
- Bossong, M. G., & Niesink, R. J. M. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 370–385. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- Bouaboula, M., Hilairet, S., Marchand, J., Fajas, L., Le Fur, G., & Casellas, P. (2005). Anandamide induced PPAR $\gamma$  transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *European Journal of Pharmacology*, 517(3), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.05.032>

- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2005). Cognition in Schizophrenia: Impairments, Determinants, and Functional Importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(3), 613–633. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.05.004>
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21–32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl049>
- Brébion, G., Gorman, J. M., Malaspina, D., Sharif, Z., & Amador, X. (2001). Clinical and Cognitive Factors Associated With Verbal Memory Task Performance in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(5), 758–764. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.758>
- Breivogel, C. S., & Sim-Selley, L. J. (2009). Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *International Review of Psychiatry*, 21(2 SPEC. ISS.), 113–121. <https://doi.org/10.1080/09540260902782760>
- Bustamante, M. L., Herrera, L., Gaspar, P. A., Nieto, R., Maturana, A., Villar, M. J., ... Silva, H. (2017). Shifting the focus toward rare variants in schizophrenia to close the gap from genotype to phenotype. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(7), 663–670. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32550>
- Cao, Q., Martinez, M., Zhang, J., Sanders, A. R., Badner, J. A., Cravchik, A., ... Gejman, P. V. (1997). Suggestive Evidence for a Schizophrenia Susceptibility Locus on Chromosome 6q and a Confirmation in an Independent Series of Pedigrees. *Genomics*, 43(1), 1–8. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4815>
- Cartegni, L., Chew, S. L., & Krainer, A. R. (2002). Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nature Reviews Genetics*, 3(4), 285–298. <https://doi.org/10.1038/nrg775>
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*, 76(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>
- Ceccarini, J., De Hert, M., van Winkel, R., Koethe, D., Bormans, G., Leweke, M., ... Van Laere, K. (2010). IN VIVO PET IMAGING OF CEREBRAL TYPE 1 CANNABINOID RECEPTOR AVAILABILITY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. *Schizophrenia Research*, 117(2–3), 170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.196>
- Center for Biotechnology Information (US), N. (2014). The Variation Viewer: A navigator for dbSNP, dbVar and ClinVar. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>
- Charney, E. (2012). Behavior genetics and postgenomics. *Behavioral and Brain Sciences*, 35(05), 331–358. <https://doi.org/10.1017/S0140525X11002226>
- Chavarría-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., ... Escamilla, M. A. (2008a). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(3), 279–284. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30592>
- Chavarría-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., ... Escamilla, M. A. (2008b). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(3), 279–284. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30592>
- Chaves, A., & Shirakawa, I. (1998). Escala das Síndromes Negativa e Positiva : PANSS e seu uso no

Brasil. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 25(6).

- Cohen, M., Solowij, N., & Carr, V. (2008). Cannabis, Cannabinoids and Schizophrenia: Integration of the Evidence. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(5), 357–368. <https://doi.org/10.1080/00048670801961156>
- Colhoun, H. M., McKeigue, P. M., & Davey Smith, G. (2003). Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet (London, England)*, 361(9360), 865–872. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642066>
- Colizzi, M., Fazio, L., Ferranti, L., Porcelli, A., Masellis, R., Marvulli, D., ... Bertolino, A. (2015). Functional Genetic Variation of the Cannabinoid Receptor 1 and Cannabis Use Interact on Prefrontal Connectivity and Related Working Memory Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 640–649. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.213>
- Copoglu, U. S., Igci, M., Bozgeyik, E., Kokacya, M. H., Igci, Y. Z., Ozden, A., ... Savas, H. A. (2015). Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) Gene Polymorphisms in Schizophrenia Patients: Rs6454674 Polymorphism is Associated with Disease Severity. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 341–347. <https://doi.org/10.5455/bcp.20150502072915>
- Cosgrove, D., Mothersill, O., Kendall, K., Konte, B., Harold, D., Giegling, I., ... Donohoe, G. (2017). Cognitive Characterization of Schizophrenia Risk Variants Involved in Synaptic Transmission: Evidence of CACNA1C's Role in Working Memory. *Neuropsychopharmacology*, 42(13), 2612–2622. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.123>
- Costa, M., Squassina, A., Congiu, D., Chillotti, C., Niola, P., Galderisi, S., ... Del Zompo, M. (2013). Investigation of endocannabinoid system genes suggests association between peroxisome proliferator activator receptor- $\alpha$  gene (PPARA) and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 23(7), 749–759. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.007>
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y., ... Krystal, J. H. (2004). The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>
- Dalton, V. S., Long, L. E., Weickert, C. S., & Zavitsanou, K. (2011). Paranoid Schizophrenia is Characterized by Increased CB1 Receptor Binding in the Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1620–1630. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.43>
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., ... Kahn, R. S. (2009). Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST). *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 675–682. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08060806>
- Davies, G., Lam, M., Harris, S. E., Trampush, J. W., Luciano, M., Hill, W. D., ... Deary, I. J. (2018). Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nature Communications*, 9(1), 2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04362-x>
- Davies, S. ., Pertwee, R. ., & Riedel, G. (2002). Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 42(8), 993–1007. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00060-6)



- de Fonseca, F. R., del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A., & Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*, *40*(1), 2–14. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh110>
- de Fonseca, F. R., Del Arco, I., Martin-Calderon, J. L., Gorriti, M. A., & Navarro, M. (1998). Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiology of Disease*, *5*(6), 483–501.
- De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2009). An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *23*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.013>
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., & Copolov, D. (2001). 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*, *103*(1), 9–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311783>
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952, June). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Annales Medico-Psychologiques*. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(95\)00357-6](https://doi.org/10.1016/0008-6215(95)00357-6)
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the Obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickinson, D., Straub, R. E., Trampush, J. W., Gao, Y., Feng, N., Xie, B., ... Weinberger, D. R. (2014). Differential Effects of Common Variants in *SCN2A* on General Cognitive Ability, Brain Physiology, and messenger RNA Expression in Schizophrenia Cases and Control Individuals. *JAMA Psychiatry*, *71*(6), 647. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.157>
- Dinieri, J. A., Wang, X., Szutorisz, H., Spano, S. M., Kaur, J., Casaccia, P., ... Hurd, Y. L. (2011). Dopamine D2 Gene Regulation in the Offspring. *Biological Psychiatry*, *70*(8), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.027>
- Dissanayake, D. W. N., Zachariou, M., Marsden, C. A., & Mason, R. (2008). Auditory gating in rat hippocampus and medial prefrontal cortex: Effect of the cannabinoid agonist WIN55,212-2. *Neuropharmacology*, *55*(8), 1397–1404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.039>
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2006). Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(5), 680–695. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.12.002>
- Eggen, S. M., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2008). Reduced Cortical Cannabinoid 1 Receptor Messenger RNA and Protein Expression in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *65*(7), 772. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.772>
- Eggen, S. M., Stoyak, S. R., Verrico, C. D., & Lewis, D. A. (2010). Cannabinoid CB1 Receptor Immunoreactivity in the Prefrontal Cortex: Comparison of Schizophrenia and Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *35*(10), 2060–2071. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.75>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, *88*(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Fernandez-Espejo, E., Viveros, M. P., Núñez, L., Ellenbroek, B. A., & Rodriguez De Fonseca, F. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia.

*Psychopharmacology*, 206(4), 531–549. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1612-6>

- Fernandez-Ruiz, J., Berrendero, F., Hernandez, M. L., & Ramos, J. A. (2000). The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends in Neurosciences*, 23(1), 14–20. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01491-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01491-5)
- Ferretjans, R., de Campos, S. M., Ribeiro-Santos, R., Guimarães, F. C., de Oliveira, K., Cardoso, A. C. A., ... Salgado, J. V. (2014). Cognitive performance and peripheral endocannabinoid system receptor expression in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 156(2–3), 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.028>
- Ferretjans, R., Moreira, F. A., Teixeira, A. L., & Salgado, J. V. (2012). The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 34 Suppl 2, S163-77. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429846>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fortin, D. A., & Levine, E. S. (2007). Differential effects of endocannabinoids on glutamatergic and GABAergic inputs to layer 5 pyramidal neurons. *Cerebral Cortex*, 17(1), 163–174. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj133>
- Fowler, C. J. (2012). Anandamide uptake explained? *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(4), 181–185. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.001>
- Fowler, C. J. (2013). Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *FEBS Journal*, 280(9), 1895–1904. <https://doi.org/10.1111/febs.12212>
- Fride, E. (2005). Endocannabinoids in the central nervous system: from neuronal networks to behavior. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 4(6), 633–642. <https://doi.org/10.2174/156800705774933069>
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O’Leary, D., Ho, B.-C., & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal Assessment of Premorbid Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia Through Examination of Standardized Scholastic Test Performance. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1183>
- Furiak, N., Duhig, A., Myers, J., Pitts, A., Hass, S., & Klein, R. (2014). Economic considerations of cognition and functional outcomes in patients with schizophrenia: A systematic literature review. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(1), e27–e33. <https://doi.org/10.1016/J.SCOG.2013.11.001>
- Gaetani, S., Cuomo, V., & Piomelli, D. (2003). Anandamide hydrolysis: A new target for anti-anxiety drugs? *Trends in Molecular Medicine*, 9(11), 474–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2003.09.005>
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O’Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Kendler, K. S. (2011). Genetics of Schizophrenia: New Findings and Challenges. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 12(1), 121–144. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082410-101459>

- Giolo, S. R., Soler, J. M. P., Greenway, S. C., Almeida, M. A. A., de Andrade, M., Seidman, J. G., ... Pereira, A. C. (2012). Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, *20*(1), 111–116. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.144>
- Giuffrida, A., Leweke, F. M., Gerth, C. W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., ... Piomelli, D. (2004). Cerebrospinal Anandamide Levels are Elevated in Acute Schizophrenia and are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 2108–2114. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300558>
- Glass, M., Faull, R. L. M., & Dragunow, M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study on the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, *77*(2), 299–318. <https://doi.org/S0306452296004289> [pii]
- Goldberg, T. E., & Green, M. F. (2002). *Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. Psychopharmacology, the Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press Ltd. Retrieved from [http://www.acnp.org/docs/g5/ch48\\_657-670.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/7AD384C3-B3A3-44EB-A0BC-6C3BDDC4D80E](http://www.acnp.org/docs/g5/ch48_657-670.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/7AD384C3-B3A3-44EB-A0BC-6C3BDDC4D80E)
- Gomes, K. F. B., Santos, A. S., Semzezem, C., Correia, M. R., Brito, L. A., Ruiz, M. O., ... Silva, M. E. R. da. (2017). The influence of population stratification on genetic markers associated with type 1 diabetes. *Scientific Reports*, *7*(1), 43513. <https://doi.org/10.1038/srep43513>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *17*(6), 782–790. <https://doi.org/10.1038/nn.3708>
- Green, M. F., & Braff, D. L. (2001). Translating the basic and clinical cognitive neuroscience of schizophrenia to drug development and clinical trials of antipsychotic medications. *Biological Psychiatry*, *49*(4), 374–384. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239909>
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, *26*(1), 119–136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755673>
- Green, M., & Nuechterlein, K. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.006>
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Calkins, M. E., Freedman, R., Green, M. F., Gur, R. E., ... Braff, D. L. (2016). Genetic assessment of additional endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study. *Schizophrenia Research*, *170*(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.008>
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Murray, S. S., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., ... Braff, D. L. (2011). Analysis of 94 Candidate Genes and 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *168*(9), 930–946. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10050723>

- Gruber, A. J., & Pope, H. (2002). Marijuana use among adolescents. *The Pediatrics of North America*, 49, 389–413. Retrieved from [http://ac.els-cdn.com.ezproxy.library.uq.edu.au/S0031395501000116/1-s2.0-S0031395501000116-main.pdf?\\_tid=68ba6ef4-d339-11e3-ac45-00000aab0f6b&acdnat=1399173112\\_dca23c1129958f717343c21574e9fbc4](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.library.uq.edu.au/S0031395501000116/1-s2.0-S0031395501000116-main.pdf?_tid=68ba6ef4-d339-11e3-ac45-00000aab0f6b&acdnat=1399173112_dca23c1129958f717343c21574e9fbc4)
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49–68. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl055>
- Guzmán, M., Sánchez, C., & Galve-Roperh, I. (2002). Cannabinoids and cell fate. *Pharmacology and Therapeutics*, 95(2), 175–184. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00256-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00256-5)
- Hamdani, N., Tabeze, J.-P., Ramoz, N., Ades, J., Hamon, M., Sarfati, Y., ... Gorwood, P. (2008). The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 18(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.05.005>
- Hamilton, S. P. (2008). Schizophrenia Candidate Genes: Are We Really Coming Up Blank? *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 420–423. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020218>
- Hargreaves, A., Anney, R., O'Dushlaine, C., Nicodemus, K. K., Gill, M., Corvin, A., ... Donohoe, G. (2014). The one and the many: effects of the cell adhesion molecule pathway on neuropsychological function in psychosis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2177–2187. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002663>
- Harvey, P. D., & Keefe, R. S. E. (2001). Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 176–184. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.176>
- Heinemeyer, T., Wingender, E., Reuter, I., Hermjakob, H., Kel, A. E., Kel, O. V., ... Kolchanov, N. A. (1998). Databases on transcriptional regulation: TRANSFAC, TRRD and COMPEL. *Nucleic Acids Research*, 26(1), 362–367. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399875>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673998>
- Hellard, S. Le, Wang, Y., Witoelar, A., Zuber, V., Bettella, F., Hugdahl, K., ... Desikan, R. (2016). Identification of Gene Loci That Overlap Between Schizophrenia and Educational Attainment, 1–11. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw085>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., & Jansson, L. B. (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(June), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Ho, B.-C., Wassink, T. H., Ziebell, S., & Andreasen, N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 128(1–3), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.021>
- Horváth, S., & Mirnics, K. (2015). Schizophrenia as a Disorder of Molecular Pathways. *Biological Psychiatry*, 77(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.001>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The

final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>

- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Howlett, A. C. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Hubbard, L., Tansey, K. E., Rai, D., Jones, P., Ripke, S., Chambert, K. D., ... Zammit, S. (2016). Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 832–842. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv168>
- IBM, C. (2011). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM. Retrieved from <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Ioannidis, J. P. A. (2005). Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Medicine*, 2(8), e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
- Ioannidis, J. P. A., Ntzani, E. E., Trikalinos, T. A., & Contopoulos-Ioannidis, D. G. (2001). Replication validity of genetic association studies. *Nature Genetics*, 29(3), 306–309. <https://doi.org/10.1038/ng749>
- Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Ishikawa, M., Koga, M., Imai, K., Suzuki, Y., ... Arinami, T. (2010). Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67(10), 974–982. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.024>
- Jacobs, H. I. L., Leritz, E. C., Williams, V. J., Van Boxtel, M. P. J., Elst, W. van der, Jolles, J., ... Salat, D. H. (2013). Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The impact of vascular health. *Human Brain Mapping*, 34(1), 77–95. <https://doi.org/10.1002/hbm.21412>
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. F. (2009). Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(4), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.001>
- Jenko, K. J., Hirvonen, J., Henter, I. D., Anderson, K. B., Zoghbi, S. S., Hyde, T. M., ... Kleinman, J. E. (2012). Binding of a tritiated inverse agonist to cannabinoid CB1 receptors is increased in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141(2–3), 185–188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.021>
- Johnson, J. P., Muhleman, D., MacMurray, J., Gade, R., Verde, R., Ask, M., ... Comings, D. E. (1997). Association between the cannabinoid receptor gene (CNR1) and the P300 event-related potential. *Molecular Psychiatry*, 2(2), 169–171. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106243>
- Johnson, M. R., Shkura, K., Langley, S. R., Delahaye-Duriez, A., Srivastava, P., Hill, W. D., ... Petretto, E. (2016). Systems genetics identifies a convergent gene network for cognition and neurodevelopmental disease. *Nature Neuroscience*, 19(2), 223–232. <https://doi.org/10.1038/nn.4205>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>

- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., ... Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(November). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kane, J. M., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Mueser, K. T., Penn, D. L., Rosenheck, R. A., ... Heinssen, R. K. (2016). Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *American Journal of Psychiatry*, 173(4), 362–372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>
- Kano, M., Ohno-shosaku, T., Hashimotodani, Y., & Uchigashima, M. (2009). Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission, 309–380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Keefe, R., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
- Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., ... Neurocognitive Working Group. (2007). Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 633. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>
- Keefe, R. S. E., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Kendler, K. S., & Zerbin-Rüdin, E. (1996). Abstract and Review of “Studien Über Vererbung und Entstehung Geistiger Störungen. I. Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox.” (Studies on the Inheritance and Origin of Mental Illness: I. To the Problem of the Inheritance and Primary Origin . *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, 67(4), 338–342. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960726\)67:4<338::AID-AJMG4>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<338::AID-AJMG4>3.0.CO;2-I)
- Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., & Tandon, R. (2011). Schizophrenia, “Just the Facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.011>
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2–3), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., ... Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 17(2), 142–153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Kitamura, T., Okazaki, Y., Fujinawa, A., Yoshino, M., & Kasahara, Y. (1995). Symptoms of psychoses. A factor-analytic study. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 166(2), 236–240. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7728368>

- Kittler, J. T., Grigorenko, E. V., Clayton, C., Zhuang, S. Y., Bunday, S. C., Trower, M. M., ... Deadwyler, S. (2000). Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to [Delta]9-THC in rats. *Physiological Genomics*, 3(3), 175–185. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.2000.3.3.175>
- Koethe, D., Giuffrida, A., Schreiber, D., Hellmich, M., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., ... Leweke, F. M. (2009). Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 194(04), 371–372. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.053843>
- Koethe, D., Llenos, I. C., Dulay, J. R., Hoyer, C., Torrey, E. F., Leweke, F. M., & Weis, S. (2007). Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Journal of Neural Transmission*, 114(8), 1055–1063. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0660-5>
- Kolluri, N., Sun, Z., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2005). Lamina-Specific Reductions in Dendritic Spine Density in the Prefrontal Cortex of Subjects With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1200–1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1200>
- Krebs, M.O., Leroy, S., Duaux, E., Bourdel, M.C., Griffon, N., Laqueille, X., Dervaux, A., Gorwood, P., Olie, J.P., Loo, H., Poirier, M. F. (2002). Vulnerability to cannabis, schizophrenia and the (AAT)n polymorphism of the cannabinoid receptor type 1 *cnr1* gene. *Schizophrenia Research*, 53, 72.
- Krebs, M. O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R., & Kebir, O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Molecular Psychiatry*, 19(4), 402–403. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.188>
- Laborit, H., Huguenard, P., & Alluaume, R. (1952). A new vegetative stabilizer; 4560 R.P. *Presse Med.*, 60(10), 206–208. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14957790>
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Leifker, F. R., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2009). Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: The influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia Research*, 115(1), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.004>
- Lencz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Liewald, D. C., Starr, J. M., ... Malhotra, A. K. (2014). Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: A report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT). *Molecular Psychiatry*, 19(2), 168–174. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.166>
- Leroy, S., Griffon, N., Bourdel, M. C., Olié, J. P., Poirier, M. F., & Krebs, M. O. (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *American Journal of Medical Genetics*, 105(8), 749–752. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803524>
- Levine, S. Z., & Rabinowitz, J. (2007). Revisiting the 5 Dimensions of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 431–436. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31814cfabd>
- Levinson, D. F., Duan, J., Oh, S., Wang, K., Sanders, A. R., Shi, J., ... Gejman, P. V. (2011). Copy number variants in schizophrenia: Confirmation of five previous findings and new evidence for

3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 302–316. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060876>

- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press. Retrieved from <https://global.oup.com/academic/product/neuropsychological-assessment-9780195395525?cc=us&lang=en&>
- Li, J., Cai, T., Jiang, Y., Chen, H., He, X., Chen, C., ... Wu, J. (2016). Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database. *Molecular Psychiatry*, 21(2), 290–297. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.40>
- Lu, H. C., & MacKie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Lutz, B. (2002). Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2–3), 123–142. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0342>
- Mackie, K., & Stella, N. (2006). Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *The AAPS Journal*, 8(2), E298-306. <https://doi.org/10.1208/aapsj080234>
- Maddox, J. (1988). Where next with psychiatric illness? *Nature*, 336(10), 95–96.
- Magistro, D., Takeuchi, H., Nejad, K. K., Taki, Y., Sekiguchi, A., Nouchi, R., ... Kawashima, R. (2015). The Relationship between Processing Speed and Regional White Matter Volume in Healthy Young People. *PloS One*, 10(9), e0136386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136386>
- Malloy-Diniz, L., De Paula, J., Loschiavo-Alvarez, F., Fuentes, D., & Leite, W. (2010). Exame das Funções Executivas. In L. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica2*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Sedó, M., & Leite, W. (2008). Neuropsicologia das Funções Executivas. In L. Malloy-Diniz, C. Camargo, & R. Cosenza (Eds.), *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Marder, S. R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., & Azad, S. C. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(August), 557–560. Retrieved from [http://www.letfreedomgrow.com/cmu/cannabinoids\\_and\\_bad\\_memories.htm](http://www.letfreedomgrow.com/cmu/cannabinoids_and_bad_memories.htm)
- Martínez-Gras, I., Hoenicka, J., Ponce, G., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. A., Pérez-Hernandez, E., ... Rubio, G. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(7), 437–441. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0665-3>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Melis, M., & Pistis, M. (2012). Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3276–3285. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0383>



- Ménard, C., Hein, P., Paquin, A., Savelson, A., Yang, X. M., Lederfein, D., ... Miller, F. D. (2002). An essential role for a MEK-C/EBP pathway during growth factor-regulated cortical neurogenesis. *Neuron*, *36*(4), 597–610. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441050>
- Mereu, G., Fà, M., Ferraro, L., Cagiano, R., Antonelli, T., Tattoli, M., ... Cuomo, V. (2003). Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(8), 4915–4920. <https://doi.org/10.1073/pnas.0537849100>
- Meshulam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, *23*(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Meyer, H. C., Lee, F. S., & Gee, D. G. (2018). The Role of the Endocannabinoid System and Genetic Variation in Adolescent Brain Development. *Neuropsychopharmacology*, *43*(1), 21–33. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.143>
- Miller, L. K. L., & Devi, L. a. (2011). The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacological Reviews*, *63*(3), 461–470. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003491.461>
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Swartz, M., Stroup, S., Lieberman, J. A., & Keefe, R. S. E. (2008). Relationship of Cognition and Psychopathology to Functional Impairment in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 978–987. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111713>
- Molina-Holgado, E., Vela, J. M., Arévalo-Martín, A., Almazán, G., Molina-Holgado, F., Borrell, J., & Guaza, C. (2002). Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(22), 9742–9753. <https://doi.org/22/22/9742> [pii]
- Monteiro, L. de C., & Louzã, M. R. (2007). Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, *34*, 179–183. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800006>
- Monteleone, P., Milano, W., Petrella, C., Canestrelli, B., & Maj, M. (2010). Endocannabinoid Pro129Thr FAAH Functional Polymorphism But Not 1359G/A CNR1 Polymorphism Is Associated With Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *30*(4), 441–445. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181e742c5>
- Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet (London, England)*, *370*(9584), 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Moreno, M., Manuel, J., Escuredo, L., & Rodri, F. (2003). Perinatal exposure to Delta-9-tetrahydrocannabinol increases presynaptic dopamine D2 receptor sensitivity: a behavioral study in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *75*, 565–575. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00117-5)
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007). Psychomotor Slowing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 1038–1053. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl051>

- Mortimer, A. M. (1997). Cognitive Function in Schizophrenia— Do Neuroleptics Make a Difference? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *56*(4), 789–795. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00425-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00425-X)
- Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, *363*(9426), 2063–2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)
- Mulder, J., Aguado, T., Keimpema, E., Barabás, K., Ballester Rosado, C. J., Nguyen, L., ... Harkany, T. (2008). Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(25), 8760–8765. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803545105>
- Müller-Vahl, K. R., & Emrich, H. M. (2008). Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *8*(7), 1037–1048. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.7.1037>
- Nakaya, M., Suwa, H., & Ohmori, K. (1999). Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophrenia Research*, *39*(1), 39–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480666>
- Newell, K. A., Deng, C., & Huang, X.-F. (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Experimental Brain Research*, *172*(4), 556–560. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0503-x>
- Ng, M. Y. M., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., ... Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *14*(8), 774–785. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.135>
- Nordentoft, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Bertelsen, M., & Thorup, A. (2009). The rationale for early intervention in schizophrenia and related disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, *3*, S3–S7. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00123.x>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- O’Sullivan, S. E. (2007). Cannabinoids go nuclear: Evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *British Journal of Pharmacology*, *152*(5), 576–582. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707423>
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J. P., Patel, S., Meozzi, P. A., Myers, L., ... Uhl, G. R. (2008). Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: From mice to human subjects. *PLoS ONE*, *3*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001640>
- Ortega-Alvaro, A., Aracil-Fernández, A., García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., & Manzanares, J. (2011). Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(7), 1489–1504. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.34>
- Owen, M. J., Craddock, N., & O’Donovan, M. C. (2005). Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics*, *21*(9), 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.06.011>
- Owens, S. F., Picchioni, M. M., Rijdsdijk, F. V, Stahl, D., Vassos, E., Rodger, A. K., ... Toulopoulou, T. (2011). Genetic overlap between episodic memory deficits and schizophrenia: results from the Maudsley Twin Study. *Psychological Medicine*, *41*(3), 521–532. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000942>

- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*(3), 365–384. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Parolaro, D., Realini, N., Vigano, D., Guidali, C., & Rubino, T. (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Experimental Neurology*, *224*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.018>
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- Pistis, M., & Melis, M. (2010). From surface to nuclear receptors: the endocannabinoid family extends its assets. *Current Medicinal Chemistry*, *17*(14), 1450–1467. <https://doi.org/10.2174/092986710790980014>
- Plomin, R., Haworth, C. M. A., & Davis, O. S. P. (2009). Common disorders are quantitative traits. *Nature Reviews Genetics*, *10*(12), 872–878. <https://doi.org/10.1038/nrg2670>
- Posner, M. I., & Fan, J. (2008). Attention as an organ system. In J. R. Pomerantz (Ed.), *Topics in Integrative Neuroscience* (pp. 31–61). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511541681.005>
- Prokunina, L., Castillejo-López, C., Öberg, F., Gunnarsson, I., Berg, L., Magnusson, V., ... Alarcón-Riquelme, M. E. (2002). A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nature Genetics*, *32*(4), 666–669. <https://doi.org/10.1038/ng1020>
- Pulido-Salgado, M., Vidal-Taboada, J. M., & Saura, J. (2015). C/EBP $\beta$  and C/EBP $\delta$  transcription factors: Basic biology and roles in the CNS. *Progress in Neurobiology*, *132*, 1–33. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.06.003>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., ... Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- R Development Core Team. (2013). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Raz, A. (2004). Anatomy of attentional networks. *The Anatomical Record*, *281B*(1), 21–36. <https://doi.org/10.1002/ar.b.20035>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., ... Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Ren, H., Li, M., Li, T., & Wang, Q. (2017). Identification of Risk-Confering Genes of Schizophrenia Using Endophenotypes. *Neuropsychiatry*, *07*(05), 717–726. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000269>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., ... Sullivan, P. F. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature*

*Genetics*, 45(10), 1150–1159. <https://doi.org/10.1038/ng.2742>

- Romero, J., Garcia-Palomero, E., Berrendero, F., Garcia-Gil, L., Hernandez, M. L., Ramos, J. A., ... Fernandez-Ruiz, J. J. (1997). Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. *Synapse (New York, N.Y.)*, 26(January), 317–323. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199707\)26:3<317::AID-SYN12>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199707)26:3<317::AID-SYN12>3.0.CO;2-S)
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2014). Neurobiology of schizophrenia onset. *Neuron*, 52(1), 139–153. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2013\\_243](https://doi.org/10.1007/7854_2013_243)
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Gómez-López, N., Vadillo-Ortega, F., Hernández-Morales, S., Carnevale-Cantoni, A., ... Prospéro-García, O. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural Brain Research*, 236(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.031>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., ... Prospéro-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Ruiz-Contreras, A. E., Delgado-Herrera, M., García-Vaca, P. A., Almeida-Rosas, G. A., Soria-Rodríguez, G., Soriano-Bautista, A., ... Prospéro-García, O. (2011). Involvement of the AATn polymorphism of the CNR1 gene in the efficiency of procedural learning in humans. *Neuroscience Letters*, 494(3), 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.013>
- Ruiz-Contreras, A. E., Román-López, T. V., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., ... Prospéro-García, O. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: the impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, 25(3), 335–343. <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Saez, T. M., Aronne, M. P., Caltana, L., & Brusco, A. H. (2014). Prenatal exposure to the CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 alters migration of early-born glutamatergic neurons and GABAergic interneurons in the rat cerebral cortex. *Journal of Neurochemistry*, 129, 637–648. <https://doi.org/10.1111/jnc.12636>
- Salgado, J. V. (2008). Neuropsicologia da esquizofrenia. In C. R. Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP (Ed.), *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Sanders, A. R., Duan, J., Levinson, D. F., Shi, J., He, D., Hou, C., ... Gejman, P. V. (2008). No Significant Association of 14 Candidate Genes With Schizophrenia in a Large European Ancestry Sample: Implications for Psychiatric Genetics. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 497–506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07101573>
- Scotter, E. L., Abood, M. E., & Glass, M. (2010). The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 480–498. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00735.x>
- Seifert, J., Ossege, S., Emrich, H. M., Schneider, U., & Stuhmann, M. (2007). No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 426(1), 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.008>
- Sewell, R. A., Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2009). Cannabinoids and psychosis. *International Review of Psychiatry*, 21(2), 152–162. <https://doi.org/10.1080/09540260902782802>

- Sewell, R. A., Skosnik, P. D., Garcia-Sosa, I., Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2010). [Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia]. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *32 Suppl 1*, S15-30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512267>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Skosnik, P. D., Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2012). Cannabinoids, Working Memory, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *71(8)*, 662–663. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.028>
- Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics*, *9(6)*, 477–485. <https://doi.org/10.1038/nrg2361>
- Smeland, O. B., & Andreassen, O. A. (2018). How can genetics help understand the relationship between cognitive dysfunction and schizophrenia? *Scandinavian Journal of Psychology*, *59(1)*, 26–31. <https://doi.org/10.1111/sjop.12407>
- Smeland, O. B., Frei, O., Kauppi, K., Hill, W. D., Li, W., Wang, Y., ... NeuroCHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) Cognitive Working Group. (2017). Identification of Genetic Loci Jointly Influencing Schizophrenia Risk and the Cognitive Traits of Verbal-Numerical Reasoning, Reaction Time, and General Cognitive Function. *JAMA Psychiatry*, *74(10)*, 1065. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1986>
- Smith, M. J., Cobia, D. J., Wang, L., Alpert, K. I., Cronenwett, W. J., Goldman, M. B., ... Csernansky, J. G. (2014). Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects. *Schizophrenia Bulletin*, *40(2)*, 287–299. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt176>
- Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *32(1)*, 30–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245472>
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ... Vendetti, J. (2002). Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment. *JAMA*, *287(9)*, 1123. <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1123>
- Stadelmann, A. M., Juckel, G., Arning, L., Gallinat, J., Epplen, J. T., & Roser, P. (2011). Association between a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and cannabinoid-induced alterations of the auditory event-related P300 potential. *Neuroscience Letters*, *496(1)*, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.003>
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., & Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, *99(10)*, 1333–1341. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x>
- Straub, R. E., Lipska, B. K., Egan, M. F., Goldberg, T. E., Callicott, J. H., Mayhew, M. B., ... Weinberger, D. R. (2007). Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Molecular Psychiatry*, *12(9)*, 854–869. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001988>

- Suárez-Pinilla, P., Roiz-Santiañez, R., Ortiz-García de la Foz, V., Guest, P. C., Ayesa-Arriola, R., Córdova-Palomera, A., ... Crespo-Facorro, B. (2015). Brain structural and clinical changes after first episode psychosis: Focus on cannabinoid receptor 1 polymorphisms. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(2), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.05.005>
- Suárez, I., Bodega, G., Fernández-Ruiz, J., Ramos, J. A., Rubio, M., & Fernández, B. (2004). Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum*, *3*(2), 66–74. <https://doi.org/10.1080/14734220310017230>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sunyaev, S., Ramensky, V., & Bork, P. (2000). Towards a structural basis of human non-synonymous single nucleotide polymorphisms. *Trends in Genetics*, *16*(5), 198–200. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(00\)01988-0](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(00)01988-0)
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008a). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 1: Overview. *Schizophrenia Research*, *100*(1–3), 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008b). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 2: Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, *102*(1–3), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, *110*(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, *122*(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Taurisano, P., Antonucci, L. A., Fazio, L., Rampino, A., Romano, R., Porcelli, A., ... Blasi, G. (2016). Prefrontal activity during working memory is modulated by the interaction of variation in CB1 and COX2 coding genes and correlates with frequency of cannabis use. *Cortex*, *81*, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.010>
- Tong, D., He, S., Wang, L., Jin, L., Si, P., & Cheng, X. (2013). Association of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Cannabinoid Receptor 2 Gene with Schizophrenia in the Han Chinese Population. *Journal of Molecular Neuroscience*, *51*(2), 454–460. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0062-0>
- Toulopoulou, T., Goldberg, T. E., Mesa, I. R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., ... Murray, R. M. (2010). Impaired Intellect and Memory. *Archives of General Psychiatry*, *67*(9), 905. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.99>
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., & Murray, R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Archives of General Psychiatry*, *64*(12), 1348–1355. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1348>
- Traynor, B. J., & Singleton, A. B. (2010). Nature versus nurture: death of a dogma, and the road ahead. *Neuron*, *68*(2), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.002>
- Tsai, S. J., Wang, Y. C., & Hong, C. J. (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene

(CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 10(3), 149–151. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204352>

- Tseng, K. Y., Chambers, R. A., & Lipska, B. K. (2009, December 7). The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.039>
- Ujike, H., & Morita, Y. (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *Journal of Pharmacological Sciences*, 96(4), 376–381. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613777>
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M., ... Kuroda, S. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(5), 515–518. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001029>
- Urigüen, L., García-Fuster, M. J., Callado, L. F., Morentin, B., La Harpe, R., Casadó, V., ... Meana, J. J. (2009). 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*, 206(2), 313–324. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1608-2>
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V, de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319–327. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181101>
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Verdoux, H., & Tournier, M. (2004). Cannabis use and risk of psychosis: an etiological link? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 13(2), 113–119. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298320>
- Volk, D. W., Austin, M. C., Pierri, J. N., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2000). Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(3), 237–245. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711910>
- Volk, D. W., & Lewis, D. A. (2016). The role of endocannabinoid signaling in cortical inhibitory neuron dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 79(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.015>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44(7), 660–669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800350089019>
- Williams, E. J., Walsh, F. S., & Doherty, P. (2003). The FGF receptor uses the endocannabinoid signaling system to couple to an axonal growth response. *Journal of Cell Biology*, 160(4), 481–486. <https://doi.org/10.1083/jcb.200210164>
- Wong, D. F., Kuwabara, H., Horti, A. G., Raymond, V., Brasic, J., Guevara, M., ... Cascella, N. (2010). Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [11C]OMAR. *NeuroImage*, 52(4), 1505–1513. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.034>

- World Health Organization. (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. *International Classification*, 10, 1–267. [https://doi.org/10.1002/1520-6505\(2000\)9:5<201::AID-EVAN2>3.3.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1520-6505(2000)9:5<201::AID-EVAN2>3.3.CO;2-P)
- Xu, B., Roos, J. L., Levy, S., Van Rensburg, E. J., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2008). Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nature Genetics*, 40(7), 880–885. <https://doi.org/10.1038/ng.162>
- Zai, G., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., & Kennedy, J. L. (2017). A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 50–67. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.024>
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2007). Genotype effects of *CHRNA7*, *CNR1* and *COMT* in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *British Journal of Psychiatry*, 191(05), 402–407. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.036129>
- Zavitsanou, K., Garrick, T., & Huang, X. F. (2004). Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(2), 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.005>
- Zaytseva, Y., Fajnerová, I., Dvořáček, B., Bourama, E., Stamou, I., Šulcová, K., ... Španiel, F. (2018). Theoretical Modeling of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia by Means of Errors and Corresponding Brain Networks. *Frontiers in Psychology*, 9, 1027. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01027>
- Zhao, F., Song, M., Wang, Y., & Wang, W. (2016). Genetic model. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(4), 765. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12751>
- Zygmunt, P. M., Petersson, J., Andersson, D. A., Chuang, H. H., Sørsgård, M., Di Marzo, V., ... Högestätt, E. D. (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*, 400(6743), 452–457. <https://doi.org/10.1038/22761>



## 8. ANEXOS

### 8.1. Tabelas suplementares

**TABELA S1. Comparação das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 de pacientes com (DC+) e sem (DC-) déficits cognitivos significativos:**

Gene	Modelo Genético		DC-	%	DC+	%	OR	95%IC		p-value
								Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs1049353)</b>	Codominante	C/C	16	69,6	33	71,7	1			0,8843
		C/T	6	26,1	12	26,1	0,97	0,31	3,05	
		T/T	1	4,3	1	2,2	0,48	0,03	8,26	
	Dominante	C/C	16	69,6	33	71,7	1			0,8515
		C/T-T/T	7	30,4	13	28,3	0,9	0,3	2,69	
		C/C-C/T	22	95,7	45	97,8	1			0,622
	Recessivo	T/T	1	4,3	1	2,2	0,49	0,03	8,19	
		C/C-T/T	17	73,9	34	73,9	1			1
		C/T	6	26,1	12	26,1	1	0,32	3,13	
	log-Aditivo	0,1,2	23	33,3	46	66,7	0,86	0,33	2,19	0,7469

**TABELA S2. Comparação das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 de pacientes com (DC+) e sem (DC-) déficits cognitivos significativos:**

Gene	Modelo Genético		DC-	%	DC+	%	OR	95%IC		p-value
								Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	6	26,1	11	23,9	1			0,4571
		C/T	17	73,9	31	67,4	0,99	0,31	3,16	
		C/C	0	0	4	8,7	0			
	Dominante	T/T	6	26,1	11	23,9	1			0,8439
		C/T-C/C	17	73,9	35	76,1	1,12	0,36	3,55	
		T/T-C/T	23	100	42	91,3	1	0,2932	88,5	
	Recessivo	C/C	0	0	4	8,7	0			
		T/T-C/C	6	26,1	15	32,6	1			0,576
		C/T	17	73,9	31	67,4	0,73	0,24	2,23	
	log-Aditivo	0,1,2	23	33,3	46	66,7	1,5	0,57	3,96	0,4571

**TABELA S3. Comparação das frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 de pacientes com (DC+) e sem (DC-) déficits cognitivos significativos:**

Gene	Modelo Genético		DC-	%	DC+	%	OR	95%IC		p-value	
								Inferior	Superior		
CNR2 (rs2229579)	Codominante	G/G	18	81,8	34	73,9	1			0,2607	
		A/G	1	4,5	8	17,4	4,24	0,49	36,57		
			A/A	3	13,6	4	8,7	0,71	0,14	3,5	
	Dominante	G/G	18	81,8	34	73,9	1			0,4649	
		A/G-A/A	4	18,2	12	26,1	1,59	0,45	5,64		
	Recessivo	G/G-A/G	19	86,4	42	91,3	1			0,5388	
		A/A	3	13,6	4	8,7	0,6	0,12	2,96		
	Superdominante	G/G-A/A	21	95,5	38	82,6	1			0,1131	
		A/G	1	4,5	8	17,4	4,42	0,52	37,8		
		log-Aditivo	0,1,2	22	32,4	46	67,6	1,07	0,49	2,36	0,8609

**TABELA S4. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e memória verbal medida pelo Teste da Lista de Palavras em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR1 (rs1049353)	Codominante	C/C	49	27,14	1,483	0			
		C/T	18	25,94	1,438	-1,198	-6,315	3,918	
		T/T	2	11,5	7,5	-15,643	-29,035	-2,25	0,07847
	Dominante	C/C	49	27,14	1,483	0			
		C/T-T/T	20	24,5	1,718	-2,643	-7,685	2,399	0,30793
	Recessivo	C/C-C/T	67	26,82	1,148	0			
		T/T	2	11,5	7,5	-15,321	-28,564	-2,078	0,02659*
	Superdominante	C/C-T/T	51	26,53	1,503	0			
		C/T	18	25,94	1,438	-0,585	-5,833	4,663	0,82774
		log-Aditivo	0,1,2				-3,544	-7,857	0,768

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA S5. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória verbal medida pelo Teste da Lista de Palavras em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR1 (rs12720071)	Codominante	T/T	17	25,12	2,803	0			
		C/T	48	27,5	1,265	2,3824	-2,911	7,676	
		C/C	4	18,25	4,956	-6,8676	-17,291	3,556	0,1547
	Dominante	T/T	17	25,12	2,803	0			
		C/T-C/C	52	26,79	1,262	1,6708	-3,664	7,006	0,54143
	Recessivo	T/T-C/T	65	26,88	1,183	0			
		C/C	4	18,25	4,956	-8,6269	-18,274	1,02	0,08421
	Superdominante	T/T-C/C	21	23,81	2,481	0			
		C/T	48	27,5	1,265	3,6905	-1,241	8,622	0,14715
		log-Aditivo	0,1,2				-0,5984	-5,042	3,845

**TABELA S6. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória verbal medida pelo Teste da Lista de Palavras em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR2 (rs2229579)	Codominante	G/G	52	26,9	1,288	0			
		A/G	9	24	2,92	-2,904	-9,829	4,021	
		A/A	7	24,29	5,375	-2,618	-10,341	5,105	0,6119
	Dominante	G/G	52	26,9	1,288	0			
		A/G-A/A	16	24,12	2,76	-2,779	-8,221	2,663	0,3206
		Recessivo	G/G-A/G	61	26,48	1,178	0		
	Superdominante	A/A	7	24,29	5,375	-2,19	-9,826	5,446	0,576
		G/G-A/A	59	26,59	1,285	0			
		A/G	9	24	2,92	-2,593	-9,428	4,242	0,4598
	log-Aditivo	0,1,2				-1,634	-5,16	1,892	0,367

**TABELA S7. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e memória verbal medida pelo Teste da Lista de Palavras em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR1 (rs12720071)	Codominante	T/T	27	37,15	1,887	0			0,4268
		C/T	13	38,54	2,908	1,3903	-5,027	7,808	
		C/C	4	31,25	1,797	-5,8981	-16,083	4,287	
	Dominante	T/T	27	37,15	1,887	0			0,9152
		C/T-C/C	17	36,82	2,364	-0,3246	-6,261	5,612	
		Recessivo	T/T-C/T	40	37,6	1,568	0		
	Superdominante	C/C	4	31,25	1,797	-6,35	-16,222	3,522	
		T/T-C/C	31	36,39	1,691	0			0,5072
		C/T	13	38,54	2,908	2,1514	-4,152	8,455	
	log-Aditivo	0,1,2				-1,3952	-5,777	2,987	0,536

**TABELA S8. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e memória verbal medida pelo Teste da Lista de Palavras em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR2 (rs2229579)	Codominante	G/G	40	37,12	1,544	0			
		A/G	4	37,5	3,862	0,375	-9,528	10,278	
		A/A	1	24	0	-13,125	-32,245	5,995	0,4085
	Dominante	G/G	40	37,12	1,544	0			
		A/G-A/A	5	34,8	4,03	-2,325	-11,342	6,692	0,6159
		Recessivo	G/G-A/G	44	37,16	1,436	0		
	Superdominante	A/A	1	24	0	-13,1591	-32,036	5,717	0,1789
		G/G-A/A	41	36,8	1,54	0			
		A/G	4	37,5	3,862	0,6951	-9,29	10,68	0,8921
	log-Aditivo	0,1,2				-3,2222	-10,262	3,818	0,3747

**TABELA S9. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra F) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs1049353)</b>	Codominante	C/C	49	8,551	0,5941	0			
		C/T	18	7,722	0,87	-0,8288	-3,056	1,399	
	T/T	2	7,5	5,5	-1,051	-6,881	4,779	0,7381	
	Dominante	C/C	49	8,551	0,5941	0			
		C/T-T/T	20	7,7	0,8769	-0,851	-2,98	1,278	0,436
	Recessivo	C/C-C/T	67	8,328	0,4921	0			
		T/T	2	7,5	5,5	-0,8284	-6,608	4,951	0,7796
		Superdominante	C/C-T/T	51	8,51	0,5917	0		
		C/T	18	7,722	0,87	-0,7876	-2,989	1,414	0,4856
	log-Aditivo	0,1,2				-0,7214	-2,563	1,12	0,4453

**TABELA S10. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra F) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1 (rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	7,824	0,8962	0			
		C/T	48	8,938	0,5761	1,114	-1,02416	3,2521	
	C/C	4	2,75	1,25	-5,074	-9,28348	-0,8636	0,01032*	
	Dominante	T/T	17	7,824	0,8962	0			
		C/T-C/C	52	8,462	0,5854	0,638	-1,60818	2,8842	0,57958
	Recessivo	T/T-C/T	65	8,646	0,4861	0			
		C/C	4	2,75	1,25	-5,896	-9,80005	-1,9923	0,00425*
		Superdominante	T/T-C/C	21	6,857	0,8737	0		
		C/T	48	8,938	0,5761	2,08	0,03169	4,129	0,05064
	log-Aditivo	0,1,2				-0,757	-2,61921	1,1052	0,42839

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA S11. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra F) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	8,519	0,5454	0			
		A/G	9	6,111	1,6283	-2,4081	-5,279	0,4627	
	A/A	7	9	1,4639	0,4808	-2,721	3,6821	0,23411	
	Dominante	G/G	52	8,519	0,5454	0			
		A/G-A/A	16	7,375	1,1434	-1,1442	-3,435	1,1461	0,33107
	Recessivo	G/G-A/G	61	8,164	0,529	0			
		A/A	7	9	1,4639	0,8361	-2,378	4,0499	0,61184
		Superdominante	G/G-A/A	59	8,576	0,5072	0		
		A/G	9	6,111	1,6283	-2,4652	-5,291	0,3606	0,09199
	log-Aditivo	0,1,2				-0,2994	-1,79	1,1916	0,69513

**TABELA S12. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra F) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR1 (rs12720071)	Codominante	T/T	27	11,7	0,8162	0			
		C/T	13	12	1,7022	0,2963	-2,856	3,449	
		C/C	4	11,5	0,9574	-0,2037	-5,207	4,799	0,9761
	Dominante	T/T	27	11,7	0,8162	0			
		C/T-C/C	17	11,88	1,3058	0,17865	-2,679	3,036	0,9031
	Recessivo	T/T-C/T	40	11,8	0,7681	0			
		C/C	4	11,5	0,9574	-0,3	-5,14	4,54	0,9039
	Superdominante	T/T-C/C	31	11,68	0,7175	0			
		C/T	13	12	1,7022	0,32258	-2,726	3,371	0,8367
		log-Aditivo	0,1,2				0,04072	-2,078	2,16

**TABELA S13. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra F) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR2 (rs2229579)	Codominante	G/G	40	11,9	0,7042	0			
		A/G	4	10,25	3,5208	-1,65	-6,467	3,167	
		A/A	1	12	0	0,1	-9,199	9,399	0,7981
	Dominante	G/G	40	11,9	0,7042	0			
		A/G-A/A	5	10,6	2,7495	-1,3	-5,612	3,012	0,5576
	Recessivo	G/G-A/G	44	11,75	0,7019	0			
		A/A	1	12	0	0,25	-8,979	9,479	0,9579
	Superdominante	G/G-A/A	41	11,9	0,6868	0			
		A/G	4	10,25	3,5208	-1,6524	-6,407	3,103	0,4994
		log-Aditivo	0,1,2				-0,7685	-4,162	2,625

**TABELA S14. Genótipo do polimorfismo rs1049353 (C > T) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra S) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
CNR1 (rs1049353)	Codominante	C/C	49	7,551	0,5448	0			
		C/T	18	6,833	0,6063	-0,71769	-2,68	1,245	
		T/T	2	7,5	5,5	-0,05102	-5,188	5,086	0,7731
	Dominante	C/C	49	7,551	0,5448	0			
		C/T-T/T	20	6,9	0,6763	-0,65102	-2,527	1,225	0,4988
	Recessivo	C/C-C/T	67	7,358	0,4299	0			
		T/T	2	7,5	5,5	0,14179	-4,949	5,233	0,9566
	Superdominante	C/C-T/T	51	7,549	0,5454	0			
		C/T	18	6,833	0,6063	-0,71569	-2,653	1,222	0,4716
		log-Aditivo	0,1,2				-0,47252	-2,097	1,152

**TABELA S15. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra S) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	17	6,353	0,7273	0			
		C/T	48	8,042	0,5284	1,68873	-0,2115	3,5889	
		C/C	4	3,5	0,6455	-2,85294	-6,5944	0,8885	0,01917*
	Dominante	T/T	17	6,353	0,7273	0			
		C/T-C/C	52	7,692	0,5178	1,33937	-0,6167	3,2954	0,18411
		Recessivo	T/T-C/T	65	7,6	0,4412	0		
	Superdominante	C/C	4	3,5	0,6455	-4,1	-7,6206	-0,5794	0,02564*
		T/T-C/C	21	5,81	0,6459	0			
		C/T	48	8,042	0,5284	2,23214	0,4545	4,0098	0,01643*
	log-Aditivo	0,1,2				0,09219	-1,5549	1,7393	0,91298

\*p<0,05; \*\*p<0,003 (corrigido para comparações múltiplas)

**TABELA S16. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra S) em pacientes com esquizofrenia:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2</b> <b>(rs2229579)</b>	Codominante	G/G	52	7,731	0,5027	0			
		A/G	9	5,667	1,2802	-2,0641	-4,605	0,4765	
		A/A	7	6,571	1,088	-1,1593	-3,993	1,6738	0,243
	Dominante	G/G	52	7,731	0,5027	0			
		A/G-A/A	16	6,062	0,8439	-1,6683	-3,669	0,3321	0,1069
		Recessivo	G/G-A/G	61	7,426	0,4736	0		
	Superdominante	A/A	7	6,571	1,088	-0,8548	-3,696	1,986	0,5574
		G/G-A/A	59	7,593	0,4613	0			
		A/G	9	5,667	1,2802	-1,9266	-4,438	0,5849	0,1375
	log-Aditivo	0,1,2				-0,8822	-2,185	0,4209	0,1891

**TABELA S17. Genótipo do polimorfismo rs12720071 (T > C) do CNR1 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra S) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR1</b> <b>(rs12720071)</b>	Codominante	T/T	27	11,85	0,7711	0			
		C/T	13	11,62	1,2431	-0,2365	-2,894	2,4206	
		C/C	4	8,25	0,4787	-3,6019	-7,819	0,6151	0,25429
	Dominante	T/T	27	11,85	0,7711	0			
		C/T-C/C	17	10,82	1,0118	-1,0283	-3,498	1,4418	0,41913
		Recessivo	T/T-C/T	40	11,78	0,6499	0		
	Superdominante	C/C	4	8,25	0,4787	-3,525	-7,605	0,5547	0,09777
		T/T-C/C	31	11,39	0,7074	0			
		C/T	13	11,62	1,2431	0,2283	-2,428	2,8843	0,86703
	log-Aditivo	0,1,2				-1,2407	-3,048	0,5666	0,18567

**TABELA S18. Genótipo do polimorfismo rs2229579 (G > A) do CNR2 e fluência verbal medida pelo Teste de Fluência Verbal Categórica (letra S) em controles saudáveis:**

Gene	Modelo Genético		n	Média	Erro Padrão	Diferença	95%IC		p
							Inferior	Superior	
<b>CNR2 (rs2229579)</b>	Codominante	G/G	40	11,53	0,6445	0			
		A/G	4	10	2,3805	-1,525	-5,769	2,719	
		A/A	1	10	0	-1,525	-9,718	6,668	0,7401
	Dominante	G/G	40	11,53	0,6445	0			
		A/G-A/A	5	10	1,8439	-1,525	-5,319	2,269	0,4351
	Recessivo	G/G-A/G	44	11,39	0,6188	0			
		A/A	1	10	0	-1,386	-9,522	6,749	0,74
	Superdominante	G/G-A/A	41	11,49	0,6297	0			
		A/G	4	10	2,3805	-1,488	-5,684	2,708	0,4908
	log-Aditivo	0,1,2				-1,13	-4,113	1,853	0,462

## **8.2. Protocolo sociodemográfico e clínico (pacientes)**



**Hospital de Ensino Instituto Raul Soares**  
**Ambulatório de Esquizofrenia**  
**Projeto Esquizofrenia e Cognição – Pesquisa**

PROTOCOLO PACIENTES	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1) Idade: >18 e <60 2) Diagnóstico de Esquizofrenia ou Transtornos correlatos (F20-F29) 3) Estabilidade clínica (PANSS+ <19 e com todos os itens <4)	1) Uso recente (nas últimas 2 semanas) de: anti-inflamatórios; corticoides ou antibióticos. 2) Processo infeccioso recente (último mês). 3) Infecção pelo HIV/AIDS 4) Diagnóstico de doenças autoimunes. 5) Diagnóstico de doenças neurológicas primárias (Epilepsia, Demências, Tumores, TCE grave, outras) 6) Critérios para uso nocivo/dependência de substâncias (exceto maconha)

Identificação do local de coleta		
Local de coleta:	Médico:	Data:

Dados Sócio-demográficos		
1. Nome:		
2. Endereço:		
3. Município de origem:	4. Telefone(s):	
5. Nome da mãe		
6. Responsável/cuidador:	7. Parentesco:	
8. DN:	9. Idade (anos):	
10. Naturalidade:	11. Procedência:	
12. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino	13. Filhos: 1. Sim 2. Não	13. Quantos?
14. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. Casado 3. União estável 4. Separado/divorciado 5. Viúvo		
15. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Pardo 4. Amarelo 5. Índio 6. Outro:		
16. Alfabetizado: 1. Sim 2. Não	17. Anos de estudo: _____	18. Rep. escolar: 1. Sim 2. Não 99. NA No: _____
19. Escolaridade: 1. Fundamental incompleto 2. Fundamental completo 3. Médio Incompleto 4. Médio completo 5. Superior incompleto 6. Superior Completo 7. Pós-graduação		
20. Reside: 1. Solzinho 2. Familiares	21. Com quem: 1. Cônjuge 2. Pais 3. Filhos 4. Irmãos 5. Avós 6. Instituição 7. Outros: _____	
22. Renda familiar (SM/mês): 1. _____ 2. Não sabe	23. Dependentes desta renda:	
24. Ocupação: 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado não registrado 4. Atividade não remunerada (voluntário) 5. Estudante 6. Aposentado 7. Outro: _____		
25. Situação previdenciária: 1. Sem benefício 2. Auxílio-desemprego 3. Auxílio-doença 4. Aposentadoria por invalidez 5. Aposentadoria por tempo de serviço 6. Benefício de Prestação Continuada (LOAS) 7. Pensionista 8. Outras fontes de renda: _____		
26. Religião: 1. Sim 2. Não Qual: _____	26. Frequenta cultos/missas (xx/semana): 1. _____ 2. Não	

Dados Clínicos		
27 Idade de início (1º surto psicótico): _____	28 Início do tratamento (idade): _____	
29 Tempo de dx (id atual - id de início): _____	30. Número de surtos psicóticos: _____	
31. Nº de Internações: 1. Último ano: _____ 2. Últimos 5 anos: _____ 3. Vida toda: _____		
32. Realizou ECT previamente? 1. Sim 2. Não Quantas séries: _____ Data de término série: ___/___/____		
33. Medicamentos psiquiátricos em uso:		
Medicamento (genérico)	Dose (mg/dia)	Eq. de Clorpromazina (mg)

Medicamento (genérico)	Dose (mg/dia)		Eq. de Clorpromazina (mg)							
<b>CPMZ</b>	<b>HDL</b>	<b>HDLdec</b>	<b>TFPZ</b>	<b>LVMP/TRDZ/PRCZ</b>	<b>RIS</b>	<b>CZP</b>	<b>OLZ</b>	<b>QTP</b>	<b>ZPZ</b>	
100mg	2mg	35mg	5mg	100mg	1,3mg	100mg	5mg	150mg	50mg	

**34. Uso de substâncias:**

ATUAL	1.Sim 2.Não	Quantidade (codificar)	Idade início	Tempo de uso (anos)
1. Tabaco				
2. Álcool				
3. Maconha				
4. Cocaína/crack				
5. Outras				
PREGRESSO	1.Sim 2.Não	Quantidade (codificar)	Idade início	Tempo de uso (anos)
1. Tabaco				
2. Álcool				
3. Maconha				
4. Cocaína/crack				
5. Outras				

SPA	Quantidade (codificação)			
<b>Tabaco</b>	1. <10 c/5 p	2. 11-20c/6-10p	3. 21-40c/11-20p	4. >40c/20p
<b>Álcool (gramas/sem.)</b>	VINHO (12%)	90ml	10g	1U
	CERVEJA (5%):	350ml	17g	1,7U
	DESTILADOS (40%)	50ml	20g	2U
<b>Maconha</b>	1. <7cigarros/sem.	2. 8-14c/sem.	3. >14c/sem.	-
<b>Cocaína/crack</b>	Gramas ou pedras/semana			

**35. Doenças clínicas:** 1.Sim 2.Não  
Tipo: 1.DM 2.HAS 3.Dislipidemia 4.Cardiopatias 5.IAM 6.AVE  
7.Câncer 8.Outras 9.Autoimune

**36. Medicções clínicas em uso:** 1.Sim 2.Não

Medicamento (genérico)	Dose (mg/dia)

**38. História familiar de transtorno psiquiátrico (pais, filhos, irmãos, tios e avós)?**

	Esquizofrenia	THB	Depressão	Suicídio	DQ
1.Sim 2.Não					
Familiar					

**39. Antropometria:**

Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m2)	PA1		PA2		Circ. Abdominal (cm)
			PAS	PAD	PAS	PAD	

Escalas Clínicas	
40.MINI-Plus	
41.PANSS (em anexo)	

Escalas Cognitivas	
40.BACS (em anexo)	
41.SCoRS (em anexo)	

### **8.3. Protocolo sociodemográfico e clínico (controles)**

**Hospital de Ensino Instituto Raul Soares**  
**Ambulatório de Esquizofrenia**  
**Projeto Esquizofrenia e Cognição – Pesquisa**

PROTOCOLO CONTROLES	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1) Idade: >18 e <60 2) Ausência de transtorno psiquiátrico atual 3) Ausência de patologias neurológicas primárias (Epilepsia, Demências, Tumores, TCE grave, outras) 4) Ausência de infecção pelo HIV/AIDS 5) Ausência de critérios para uso nocivo/dependência de substâncias (exceto maconha)	1) Ter feito uso de AINES, corticóides ou antibióticos nas 2 semanas anteriores aos testes 2) Ter feito uso de bebidas alcoólicas na noite anterior ao teste 3) Familiar de 1º grau com Esquizofrenia ou Transtorno Bipolar

Identificação do local de coleta		
Local de coleta:	Contato:	Data:

Dados Sócio-demográficos		
1. Nome:		
2. Endereço:		
3. Município de origem:	4. Telefone(s):	
5. Nome da mãe		
6. Responsável/cuidador: xxxxxxxxxxxxxxxx	7. Parentesco: xxxxxxxxxxxxxxxx	
8. DN:	9. Idade (anos):	
10. Naturalidade:	11. Procedência:	
12. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino	13. Filhos: 1. Sim 2. Não	13. Quantos?
14. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. Casado 3. União estável 4. Separado/divorciado 5. Viúvo		
15. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Pardo 4. Amarelo 5. Índio 6. Outro:		
16. Alfabetizado: 1. Sim 2. Não	17. Anos de estudo: _____	18. Rep. escolar: 1. Sim 2. Não 99. NA No: _____
19. Escolaridade: 1. Fundamental incompleto 2. Fundamental completo 3. Médio Incompleto 4. Médio completo 5. Superior incompleto 6. Superior Completo 7. Pós-graduação		
20. Reside: 1. Sozinho 2. Familiares	21. Com quem: 1. Cônjuge 2. Pais 3. Filhos 4. Irmãos 5. Avós 6. Instituição 7. Outros: _____	
22. Renda familiar (SM/mês): 1. _____ 2. Não sabe	23. Dependentes desta renda:	
24. Ocupação: 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado não registrado 4. Atividade não remunerada (voluntário) 5. Estudante 6. Aposentado 7. Outro: _____		
25. Situação previdenciária: 1. Sem benefício 2. Auxílio-desemprego 3. Auxílio-doença 4. Aposentadoria por invalidez 5. Aposentadoria por tempo de serviço 6. Benefício de Prestação Continuada (LOAS) 7. Pensionista 8. Outras fontes de renda: _____		
26. Religião: 1. Sim 2. Não Qual: _____	26. Frequenta cultos/missas (xx/semana): 1. _____ 2. Não	

Dados Clínicos		
27. Você já teve algum transtorno psiquiátrico? 1. sim 2. não Qual?		
28. Você tem atualmente algum transtorno psiquiátrico? 1. sim 2. não Qual?		
29. Realiza outros tratamentos? 1. Sim. 2. Não dose e data de início/término)		
Medicamento (genérico)	Dose (mg/dia)	Dose e data de início (Se ANALGÉSICOS COMUNS, AINEs, CORTICÓIDES ou ANTIBIÓTICOS)
30. Uso de substâncias:		



**8.4. “Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico” (*Clinitian-rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity*) (American Psychiatric Association, 2014)**

## Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo:  Masculino  Feminino Data: \_\_\_\_\_

Instruções: Com base em todas as informações que você tem sobre o indivíduo e utilizando o seu julgamento clínico, classifique (com um sinal) a presença e a gravidade dos seguintes sintomas, conforme experimentados pelo indivíduo nos últimos sete (7) dias.

Domínio	0	1	2	3	4	Pontuação
I. Alucinações	<input type="checkbox"/> Não presentes	<input type="checkbox"/> Incertas (gravidade ou duração não suficiente para serem consideradas psicose)	<input type="checkbox"/> Presentes, mas leves (pouca pressão para agir segundo as vozes, não muito perturbado pelas vozes)	<input type="checkbox"/> Presentes e moderadas (alguma pressão para responder às vozes, ou é um pouco perturbado pelas vozes)	<input type="checkbox"/> Presentes e graves (pressão intensa para responder às vozes, ou é muito perturbado pelas vozes)	
II. Delírios	<input type="checkbox"/> Não presentes	<input type="checkbox"/> Incertos (gravidade ou duração não suficiente para serem considerados psicose)	<input type="checkbox"/> Presentes, mas leves (pouca pressão para agir de acordo com as crenças delirantes, não muito perturbado pelas crenças)	<input type="checkbox"/> Presentes e moderados (alguma pressão para agir segundo as crenças, ou é perturbado um pouco pelas crenças)	<input type="checkbox"/> Presentes e graves (pressão intensa para agir segundo as crenças, ou é muito perturbado pelas crenças)	
III. Discurso desorganizado	<input type="checkbox"/> Não presente	<input type="checkbox"/> Incerto (gravidade ou duração não suficiente para ser considerado desorganização)	<input type="checkbox"/> Presente, mas leve (alguma dificuldade em acompanhar o discurso)	<input type="checkbox"/> Presente e moderado (discurso frequentemente difícil de acompanhar)	<input type="checkbox"/> Presente e grave (discurso quase impossível de acompanhar)	
IV. Comportamento psicomotor anormal	<input type="checkbox"/> Não presente	<input type="checkbox"/> Incerto (gravidade ou duração não suficiente para ser considerado psicomotor anormal)	<input type="checkbox"/> Presente, mas leve (comportamento motor anormal ou bizarro ou catatonia ocasional)	<input type="checkbox"/> Presente e moderado (comportamento motor anormal ou bizarro ou catatonia frequente)	<input type="checkbox"/> Presente e grave (comportamento motor anormal ou bizarro ou catatonia quase constante)	
V. Sintomas negativos (expressão emocional limitada ou avolição)	<input type="checkbox"/> Não presentes	<input type="checkbox"/> Diminuição indefinida na expressividade facial, na prosódia, nos gestos ou no comportamento que envolva iniciativa própria	<input type="checkbox"/> Presentes, mas leve decréscimo na expressividade facial, na prosódia, nos gestos ou no comportamento que envolva iniciativa própria	<input type="checkbox"/> Presentes e moderado decréscimo na expressividade facial, na prosódia, nos gestos ou no comportamento que envolva iniciativa própria	<input type="checkbox"/> Presentes e grave decréscimo na expressividade facial, na prosódia, nos gestos ou no comportamento que envolva iniciativa própria	



744 Instrumentos de Avaliação

Domínio	0	1	2	3	4	Pontuação
VI. Cognição prejudicada	<input type="checkbox"/> Não presente	<input type="checkbox"/> Incerta (função cognitiva não claramente fora da variação esperada para a idade ou o NSE; i.e., dentro de 0,5 DP da média)	<input type="checkbox"/> Presente, mas leve (alguma redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade e o NSE, 0,5-1 DP da média)	<input type="checkbox"/> Presente e moderada (clara redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade e o NSE, 1-2 DP da média)	<input type="checkbox"/> Presente e grave (grave redução na função cognitiva; abaixo do esperado para a idade e o NSE, >2 DP da média)	
VII. Depressão	<input type="checkbox"/> Não presente	<input type="checkbox"/> Incerta (ocasionalmente se sente triste, desanimado, deprimido ou sem esperança; apreensivo quanto a ter falhado com alguém ou alguma coisa, mas não preocupado)	<input type="checkbox"/> Presente, mas leve (períodos frequentes sentindo-se muito triste, desanimado, moderadamente deprimido ou sem esperança; apreensivo quanto a ter falhado com alguém ou com alguma coisa, com alguma preocupação)	<input type="checkbox"/> Presente e moderada (períodos frequentes de profunda depressão ou desesperança; preocupação com culpa por ter feito algo errado)	<input type="checkbox"/> Presente e grave (profundamente deprimido ou sem esperança diariamente; culpa delirante ou autocensura irracional desproporcional às circunstâncias)	
VIII. Mania	<input type="checkbox"/> Não presente	<input type="checkbox"/> Incerta (humor elevado ocasionalmente, expansivo ou irritável ou alguma inquietude)	<input type="checkbox"/> Presente, mas leve (períodos frequentes de humor um pouco elevado, expansivo ou irritável ou inquietude)	<input type="checkbox"/> Presente e moderada (períodos frequentes de humor bastante elevado, expansivo ou irritável ou inquietude)	<input type="checkbox"/> Presente e grave (diariamente humor bastante elevado, expansivo ou irritável ou inquietude)	

Nota. DP = desvio-padrão; NSE = nível socioeconómico.

## **8.5. Termo do Consentimento Livre e Esclarecido**

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº de Registro CEP (CAAE): 72939417.6.0000.5119

Paciente    Controle

**Título do Projeto: Avaliação de polimorfismos dos genes de receptores endocanabinóides (CNR1 e CNR2) e sua relação com o desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis.**

Contatos:

- Pesquisadores responsáveis: Dr. João Vinícius Salgado (31) 3273-0511 / 3239-9940 / 988681204 e Dr. Rodrigo Ferretjans (31) 98698-1617.

- Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FHEMIG: Administração Central da FHEMIG, Alameda Álvaro Celso, 100, sala 229, Santa Efigênia, Belo Horizonte/MG. Telefone: (31) 3239-9552. E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br.

**Introdução:** O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa chamada "*Avaliação de polimorfismos dos genes de receptores endocanabinóides (CNR1 e CNR2) e sua relação com o desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis*". Este documento contém todas as informações necessárias para que você possa entender a pesquisa e decidir se quer participar ou não. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão final de participar deverá ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você ou a seu acompanhamento médico. Se você concordar em participar, basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, que é um órgão que tem o objetivo de defender os seus interesses, sua integridade e dignidade e contribuir para que a pesquisa respeite os padrões éticos. Se você tiver alguma dúvida pode tirá-la com os pesquisadores responsáveis a qualquer momento. Obrigado(a).

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho é estudar as funções mentais (memória, concentração, velocidade dos movimentos, fluência da fala, raciocínio e capacidade de resolver problemas) em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia e em pessoas sem este diagnóstico. Além disso, gostaríamos de tentar entender se estas funções mentais se relacionam com o funcionamento de algumas proteínas (substâncias que fazem nosso corpo funcionar) que ajudam a mente e o cérebro a trabalharem corretamente (receptores endocanabinóides). Para fazer isso, estudaremos alguns marcadores genéticos destas proteínas (as "instruções" de como elas são feitas pelo organismo) e analisaremos a sua relação com as funções mentais.

**Justificativa:** As pessoas portadoras da esquizofrenia apresentam maiores dificuldades na atenção, memória e outras funções mentais do que pessoas sem este transtorno. Sabe-se hoje que estas dificuldades atingem muitos pacientes e atrapalham muito nas funções do dia-a-dia, tais como trabalhar, estudar ou cuidar das tarefas de casa. Apesar de trazer muito prejuízo, sabemos pouco sobre o porquê das pessoas com esquizofrenia apresentarem estas dificuldades. Por isso, este trabalho se justifica, pois visa entender melhor quais as causas destas dificuldades. Com isso, esperamos poder aumentar nosso conhecimento e, assim, auxiliar nos esforços para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes que possam ajudar as pessoas com esquizofrenia.

**Métodos e Procedimentos:** Os participantes serão convidados a fazer uma entrevista para avaliação dos dados sócio demográficos (ex. nome, idade, sexo, etc.) e clínicos (sobre seu acompanhamento médico, tais como tempo de tratamento, dose dos remédios, etc.), além de uma bateria de testes neuropsicológicos, que são problemas simples de atenção e memória que medem diversas funções mentais, tais como concentração, memória, velocidade dos movimentos, fluência da fala, raciocínio e capacidade de resolver de problemas. Nessa ocasião também será feita a coleta de uma pequena quantidade de sangue (aproximadamente 5 ml ou uma colher de chá) para o exame que irá identificar dos marcadores genéticos citados acima. Todos estes testes e a coleta de sangue terá a duração de cerca de 1 hora e meia.

**Riscos e Benefícios:** Toda pesquisa envolve riscos, mas esta pesquisa é classificada como de risco mínimo, pois se trata da aplicação de questionários e testes simples das funções mentais nos quais não se manipulará a conduta dos indivíduos, sendo, portanto, que os riscos não são maiores, nem mais prováveis do que aqueles ligados ao exame médico ou psicológico de rotina. Os possíveis riscos estão relacionados ao desconforto psicológico e/ou físico relacionado à aplicação dos questionários ou da coleta de sangue. Os possíveis riscos envolvidos com a coleta são tromboflebite (inflamação da veia), infiltração, extravasamento de sangue e hematoma. Para minimizar ao máximo os riscos, tomamos alguns cuidados, tais como coleta de sangue e aplicação dos testes por profissionais experientes e capacitados. Além disso, todos os dados obtidos serão mantidos em sigilo e você não será identificado em hipótese alguma. Todas as pessoas envolvidas na pesquisa estarão à sua disposição para tirar qualquer dúvida que possam surgir antes, durante ou após a realização da pesquisa. Não há benefício individual direto, mas os resultados poderão ajudar a entendermos melhor sobre a esquizofrenia e, assim, contribuímos para ajudar as pessoas que sofrem com este problema. Ao assinar este termo de compromisso você NÃO estará abrindo mão de seus direitos legais, inclusive de indenização diante de quaisquer danos decorrentes da pesquisa. Caso necessário, será garantido o direito a assistência integral e gratuita devido a danos decorrentes da participação neste estudo e pelo tempo que for necessário.

**Confidencialidade:** Todos os dados obtidos serão mantidos sob sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Não será permitido o acesso dos dados a outras pessoas em hipótese alguma. Seus dados serão codificados e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a você. O sangue coletado não será armazenado em banco genético. Caso você queira, poderá ter acesso aos resultados dos seus testes.

**Acompanhamento e assistência:** Através deste documento ficam assegurados todos os direitos do participante, que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa garantidos, incluindo a metodologia utilizada. A partir do momento em que você não desejar mais fazer parte da pesquisa, o direito de retirar o seu consentimento está reservado, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos quaisquer que sejam. A qualquer momento (inclusive após o término da pesquisa) o participante poderá pedir mais esclarecimentos ou retirar seu consentimento de participar da pesquisa, se assim desejar. Qualquer despesa extra relacionada à pesquisa, tais como com transporte, alimentação ou de outra natureza, será paga de volta a você pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada no mesmo dia da realização dos testes. Se durante a pesquisa você tiver alguma dúvida, poderá contatar os pesquisadores responsáveis (os telefones estão na primeira página) a qualquer momento. Você receberá uma via deste documento.

**Pesquisadores:** A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: os médicos psiquiatras Dr. João Vinicius Salgado, Dr. Lucas Mantovani e Dr. Rodrigo Ferretjans, a biomédica Salvina Maria Campos Carli, além de residentes em psiquiatria do Instituto Raul Soares e alunos de iniciação científica devidamente treinados e autorizados pelo pesquisador principal (Dr. João Vinicius Salgado).

**Consentimento Livre e Esclarecido:** Este documento deverá ser assinado em duas vias e todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal.

Eu, \_\_\_\_\_, RG, \_\_\_\_\_ participante voluntário, dou consentimento livre e esclarecido para que se façam as entrevistas e testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes contribuam para o avanço da ciência e o benefício da humanidade. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do familiar ou responsável

Declaro que pessoalmente expliquei todos os detalhes da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

