

O Papel Bidirecional da Nicotina na Tarefa Go/No-Go: Um Ensaio Clínico Piloto

Stephanye J. Rodrigues¹

Gabriella M. Silva¹

Thiago A. Bonifácio¹

Rehva P. Limaverde¹

Maria Eduarda Gomes¹

Livia H. Leite¹

Natalia L. Almeida¹

Thiago P. Fernandes¹

Natanael Antonio Santos¹

¹Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil

Resumo

Estudos mostram que o tabagismo é responsável por afetar algumas funções cognitivas. No entanto, a nicotina é apenas um dos componentes existentes no cigarro e existem evidências de que pode servir como agente neuroprotetivo e causar melhoras em algumas funções cognitivas. O objetivo desta pesquisa foi investigar como a nicotina interage com algumas funções cognitivas. Um ensaio clínico piloto com administração de gomas de nicotina contendo 2-mg ou 4-mg, ou gomas placebo contendo a mesma textura, sabor e aparência, foi realizado. Quarenta e dois participantes participaram da pesquisa e os resultados indicaram que a relação entre nicotina e o desempenho na tarefa Go/No-Go podem ser bidirecionais. Os resultados indicaram que participantes do grupo que utilizaram 4-mg de nicotina apresentaram menor desempenho, enquanto os participantes que fizeram uso de 2-mg de nicotina tiveram melhor desempenho do que os demais. Esta pesquisa tem aplicações biopsicossociais e podem ajudar na compreensão da relação entre tabagismo e nicotina, além de contribuir para estratégias que possam ajudar no abandono do cigarro ou na melhora de condições que afetem a cognição.

Palavras-chave: tabagismo, nicotina, cognição, testes neuropsicológicos, procedimento agir/não agir

The bidirectional role of nicotine in a Go/No-go task: a pilot clinical trial

Abstract

Past findings in the literature indicated that smoking could affect given cognitive functions. However, nicotine is only one of the components in cigarettes and there is evidence that it may act as a neuroprotective agent and improve some cognitive functions. The purpose of this research was to investigate how nicotine interacts with certain cognitive functions. We conducted a pilot clinical trial using nicotine gum containing 2-mg or 4-mg, or placebo gum with the same texture, flavor, and appearance. Forty-two healthy nonsmokers were enrolled in this research. Our findings indicated that the relationship between nicotine and performance on the Go/No-Go task might be opposite. The results showed that participants in the 4-mg group performed worse, while participants who used 2-mg of nicotine performed better than the others. This research supports biopsychosocial applications and can help interpret the relationship between smoking and nicotine, and contribute to strategies that may support smoking cessation, or improve conditions that affect cognition.

Keywords: Tobacco use disorder; nicotine; cognition; neuropsychological tests; Go/No-Go procedure.

El papel bidireccional de la nicotina en la tarea Go/No-go: un ensayo clínico piloto

Resumen

Estudios demuestran que el tabaquismo es responsable de afectar a algunas funciones cognitivas. Sin embargo, la nicotina es solo uno de los componentes de los cigarrillos, y existen evidencias de que la nicotina puede actuar como un agente neuroprotector y mejorar algunas funciones cognitivas. El objetivo de este estudio fue investigar cómo la nicotina interactúa con algunas funciones cognitivas. Se realizó un ensayo clínico piloto con la administración de chicles de nicotina de 2 mg o 4 mg, o chicles de placebo con la misma textura, sabor y apariencia. Cuarenta y dos participantes participaron en la investigación y los resultados indicaron que la relación entre la nicotina y el rendimiento en la tarea Go/No-go puede ser bidireccional. Los resultados indicaron que los participantes del grupo de 4 mg obtuvieron un menor rendimiento en las variables del Go/No-Go, mientras que los participantes que utilizaron 2 mg de nicotina obtuvieron un mejor rendimiento que los demás. Esta investigación respalda las aplicaciones biopsicossociales y puede ayudar a interpretar la relación entre el tabaquismo y la nicotina, además de contribuir a las estrategias que pueden ayudar a dejar de fumar o mejorar las condiciones que afectan la cognición.

Palabras clave: tabaquismo; nicotina; cognición; tests neuropsicológicos; procedimiento Go/No-Go.

O tabagismo pode causar problemas à saúde como doenças cardíacas, pulmonares e câncer, por exemplo. Dentre os inúmeros componentes do cigarro, que incluem desde o cádmio, uma substância radioativa, até o monóxido de carbono, a nicotina aparece como sendo um dos componentes responsáveis pelo uso crônico (Fernandes, Silverstein, Almeida, & Santos, 2018). A nicotina, uma droga simpatomimética, apresenta efeitos colaterais que envolvem o aumento da frequência cardíaca, contração dos vasos sanguíneos cutâneos e coronários e aumento da pressão arterial (Benowitz, 2010). No entanto, o tabagista pode experimentar uma associação entre reforçadores positivos, consequências negativas associadas à retirada do cigarro e comportamentos desadaptativos que juntos podem contribuir para a dependência.

A nicotina é rapidamente absorvida pela circulação pulmonar venosa e, ao entrar na circulação arterial, chega ao encéfalo com facilidade, difundindo-se no tecido nervoso e ligando-se aos receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs). Existem algumas subunidades (que vão de alfa a beta) de nAChRs no encéfalo humano responsáveis por diferentes efeitos da nicotina no organismo, sendo as principais a $\alpha_4\beta_2$, a $\alpha_3\beta_4$ e a α_7 (Benowitz, Hukkanen, & Jacob, 2009). A unidade $\alpha_4\beta_2$ é a mais abundante no encéfalo e acredita-se que seja a responsável pela mediação da dependência ao cigarro ou à nicotina. A subunidade β_2 parece estar associada aos efeitos comportamentais, a subunidade α_4 parece ser um importante determinante da sensibilidade à nicotina, a subunidade $\alpha_3\beta_4$ parece mediar os efeitos cardiovasculares da nicotina, enquanto a unidade α_7 parece estar envolvida no aumento da transmissão sináptica (Balfour & Munafò, 2015; Benowitz et al., 2009).

Em termos gerais, a nicotina aumenta a atividade no córtex pré-frontal, tálamo e sistema visual, já que a estimulação dos nAChRs resulta na liberação de dopamina no encéfalo. Estudos envolvendo os efeitos do tabagismo na visão apontaram que a maior parte das pessoas que fazem uso prolongado de cigarros (> 20 cigarros por dia) apresenta prejuízos para a percepção de formas e também cores (Fernandes et al., 2018; 2019). Do mesmo modo, estudos investigaram a influência do tabagismo na cognição e observaram que existem efeitos deletérios, principalmente envolvendo o comprometimento da atenção, velocidade de raciocínio e funções visuoespaciais (Bashir et al., 2017; Chamberlain, Odlaug, Schreiber, & Grant, 2012). No entanto, estudos também reportaram que o uso da nicotina tem

fator neuroprotetivo e pode ter benefícios para alguns transtornos como a Doença de Parkinson (Barreto, Iarkov, & Moran, 2015; Quik, Perez, & Bordia, 2012).

Existem evidências sobre o uso da nicotina no controle inibitório, atenção seletiva e memória operacional, as principais redes que a tarefa Go/No-Go pode avaliar (Criaud & Boulinguez (2013). Alguns estudos utilizaram medidas como: Tarefa de Rede Atencional (*Attention Network Test*), Tarefa do Sinal (*Signal Task*), teste de Stroop, Teste de Desempenho Contínuo (*Continuous Performance Test*), tarefa Flanker, tarefa N-back e teste de *Hayling* (Ettinger et al., 2017; Flaudias et al., 2016; Hahn et al., 2009; McClernon et al., 2016; Park et al., 2000; Wignall & de Wit, 2011). Em geral, a nicotina foi administrada na forma de adesivos transdérmicos (variando entre 7-mg a 21-mg) ou de gomas contendo baixas dosagens. Os resultados dos estudos indicaram um padrão, no qual a nicotina não afetou significativamente o tempo de reação e desempenho nos testes de rede atencional, tarefa do sinal, tarefa de Flanker e teste de Stroop (Ettinger et al., 2017; Wignall & de Wit, 2011). Por outro lado, para o teste de Desempenho Contínuo e o teste de *Hayling*, a administração da nicotina causou uma leve redução no tempo de reação e taxas de erro (Flaudias et al., 2016; McClernon et al., 2016; Park et al., 2000. Isso indica que a administração da nicotina pode ter efeitos que dependem da quantidade de nicotina e do tipo de tarefa utilizada.

A tarefa Go/No-Go avalia os domínios relacionados aos aspectos cognitivos que incluem atenção seletiva, controle inibitório e memória operacional (Votruba & Langenecker, 2013). Sendo uma tarefa complexa e partindo desse pressuposto, Criaud e Boulinguez (2013) mostraram em sua meta-análise com 30 estudos que utilizaram a ressonância magnética e a tarefa Go/No-Go, que a maior parte da atividade provocada por sinais dessa tarefa envolve a mesma rede (e.g., ambos os processamentos dorsais e ventrais) e uma conexão entre eles. É importante ainda mencionar que uma conexão entre os componentes cognitivos controle inibitório, atenção seletiva e memória operacional em tarefas Go/No-Go pode ser ampliada por meio do uso de “interferências” na composição dessa tarefa, tal como proposto em nosso estudo. O uso de “interferências” em tarefas cognitivas, auxilia na compreensão de como ocorre o processamento de duas tarefas relativamente simples ao mesmo tempo. Ou seja, objetiva analisar aspectos da atenção seletiva e suas implicações para a inibição ativa de distratores e de aspectos da memória operacional (Pashler, 1994; Tipper & Baylis, 1987).

De modo breve, o controle inibitório faz parte do processamento executivo das informações e pode ser definido como a capacidade de interromper pensamentos e/ou ações que seriam executadas ou que já estavam em andamento (Logan, 1994). Ou seja, envolve a capacidade de controlar o foco atencional, o comportamento e pensamentos, permitindo mudar e escolher as reações e ações diante de determinados estímulos (Diamond, 2013). Entretanto, os processos de inibição variam entre amplos e específicos (Nigg, 2000). Um exemplo de processo de inibição amplo é o controle de interferência, que ocorre quando um estímulo que poderia interferir em uma tarefa ou atrasar uma resposta é suprimido (Gratton et al., 1992).

A memória operacional diz respeito à capacidade de armazenar informações temporariamente para posterior manipulação. A memória operacional apresenta pelo menos três subsistemas. O primeiro é a alça fonológica, relacionado à diferenciação das informações com base em aspectos verbais e acústicos. O segundo subsistema refere-se à distinção das informações com base em aspectos visuais. O terceiro é o executivo central, tem influência sobre os outros dois e refere-se ao controle limitado pela atenção (Baddeley, 2003; Baddeley & Hitch, 1974). Além disso, a atenção seletiva também é um aspecto de extrema importância para o controle inibitório. Pode ser definida como a capacidade cognitiva de manter o foco sobre um estímulo (interno ou externo) enquanto ignora ou suprime outros estímulos concorrentes ou irrelevantes (Bater & Jordan, 2019). A escolha da tarefa Go/No-Go para avaliar a interligação entre esses construtos pode ser explicada pelo fato de o formato da resposta nessa tarefa ser mais simples, gerando tempos de reação mais rápidos, com menos variabilidade, além de gerar menores taxas de erro.

Dessa feita, o presente trabalho teve como principal objetivo investigar os efeitos da nicotina em funções cognitivas por meio de uma versão modificada da tarefa Go/No-Go. Como hipótese de pesquisa, espera-se que a administração aguda de nicotina promova melhor desempenho de acordo com a quantidade ingerida.

Método

Participantes

Quarenta e dois participantes saudáveis (idade média = 30,21 anos; $DP = 7,75$ anos) que foram recrutados da população em geral por telefone ou meios

digitais participaram deste estudo. Destes 42 participantes, todos foram alocados igualmente para cada um dos grupos (placebo, 2-mg ou 4-mg; $n = 14$ em cada grupo). Os participantes tinham entre 20 e 40 anos e atenderam aos critérios de não fumantes (< 15 cigarros por toda a vida; (Pomerleau, Pomerleau, Snedecor, & Mehring, 2004).

Os participantes foram retirados da amostra caso atendessem a algum dos seguintes critérios de exclusão: < 20 anos ou > 45 anos, histórico atual de transtorno neurológico, doença cardiovascular, histórico de traumatismo craniano, histórico de contato com substâncias, como solventes, e uso atual de medicamentos que podem afetar o processamento visual e a cognição. Além disso, os participantes foram excluídos se não completassem a sessão por qualquer motivo pessoal ou atendessem aos critérios para qualquer transtorno por abuso de substâncias de acordo com a entrevista clínica estruturada (*Structured Clinical Interview for the DSM* (objetivou-se investigar os principais transtornos) (SCID; American Psychiatric Association, 2015) com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (American Psychiatric Association, 2013). A presença de abuso de substâncias poderia tornar os participantes menos suscetíveis aos efeitos da nicotina em um organismo sem contato prévio (i.e., *naive*; Fernandes et al., 2020). Ademais, a presença de comorbidades poderia causar prejuízos nas funções cognitivas.

Os participantes estavam livres de doenças oculares e foram examinados por algum oftalmologista nos últimos 12 meses. Ambos os grupos apresentavam participantes com visão normal ou corrigida, conforme determinado pela acuidade visual de pelo menos 20/20 por meio dos optotipos “E” de *Snellen*. Tanto os critérios de elegibilidade quanto o formato de caracterização da amostra podem ser observados com mais detalhes em nosso estudo de protocolo (Fernandes et al., 2020). Todos os participantes triados foram incluídos no estudo por atenderem ao critério de elegibilidade; no entanto, oito participantes optaram por não concluir o estudo devido a algum motivo pessoal (e.g., ausência de completar as sessões).

As participações ocorreram de forma voluntária por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde). A presente pesquisa seguiu os balizamentos do Comitê de ética local de pesquisa (registro nº CAAE: 99387618.4.0000.5188).

Desenho

Tratou-se de um estudo randomizado, controlado, duplo-cego e piloto. Os participantes foram aleatoriamente designados para as três condições (placebo, 2-mg ou 4-mg). A randomização foi de 1:1:1, gerada aleatoriamente por um *site* (www.randomizer.org). Todos os participantes foram identificados com suas iniciais e um número aleatório pelo coordenador do estudo. As condições, o experimentador e quem analisou os dados ocorreu de forma cega entre si. O coordenador do estudo gerou a sequência de alocação, outros pesquisadores inscreveram participantes e outros administraram a goma de nicotina ou placebo.

Administração da Nicotina

A administração dos testes ocorreu dentro do pico plasmático da nicotina, isto é, entre 15 a 30 minutos (Russell et al., 1976). Os participantes foram informados sobre a administração na nicotina e acompanhados por profissionais, caso fosse necessário assistência. Não foram relatados casos severos de desconforto.

Duas condições (2 mg e 4 mg) de goma de nicotina (Nicorette, GlaxoSmithKline, País de Gales) e uma goma de placebo (com o mesmo sabor, textura e semelhança com a goma de nicotina) foram usadas neste estudo. A goma de nicotina pode produzir níveis de nicotina no sangue semelhantes aos de fumar cigarros (Russell et al., 1976). As condições foram randomizadas (Figura 1) e os participantes e o experimentador foram mascarados na condição testada. O cegamento foi testado quando todas as três sessões terminaram, pedindo aos indivíduos que adivinhassem a que condição foram designados a cada dia (isso foi posteriormente analisado para avaliar a eficácia do cegamento).

Aos participantes foi solicitado a mastigar a goma por 15 minutos usando a mesma dinâmica muscular (ou seja, os participantes foram incentivados a mastigar mantendo a constância muscular). Isso não foi quantificado usando nenhuma ferramenta, mas a instruímos para evitar a possibilidade de viés - embora, a nosso conhecimento, não exista associação entre velocidade ou intensidade da mastigação e quantidade de nicotina absorvida (Benowitz et al., 2009).

Estímulos

Os estímulos foram apresentados em um monitor LED de 17 polegadas com resolução de 1366×786 e uma taxa de atualização de 65 Hz. Os estímulos foram executados em um computador ACER 8565U com uma placa gráfica NVIDIA MX130. Todos os procedimentos foram realizados em uma sala com as paredes de mesma textura para melhor controle da luminância durante os procedimentos. Todas as medidas foram realizadas com visão binocular. A luminância do monitor foi controlada e as calibrações foram realizadas usando um fotômetro *DisplayCAL*. A tarefa Go/No-go foi realizada utilizando o *software* PsychoPy v. 1.8. O PsychoPY é um *software* de livre acesso para criação da apresentação dos estímulos e coleta de dados. O PsychoPY é bastante utilizado em estudos psicofísicos (Peirce et al., 2019).

Tarefa Go/No-go

A tarefa neurocognitiva Go/No-go foi utilizada para investigar controle inibitório, atenção seletiva e memória operacional (Criaud & Boulinguez, 2013; Verbruggen & Logan, 2008). A esquematização do procedimento pode ser vista na Figura 2. Nessa versão

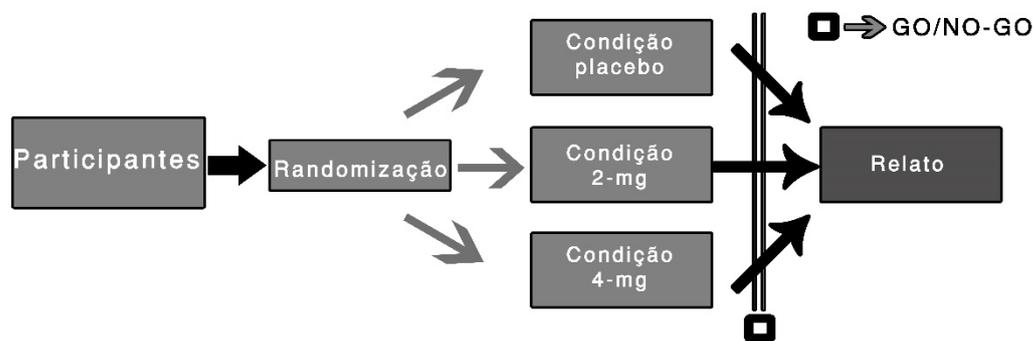


Figura 1. Esquematização do desenho do estudo. Os participantes foram randomizados e alocados igualmente para as condições (placebo, 2-mg e 4-mg). Em seguida, realizaram a tarefa Go/No-Go. O relato sobre qual condição estavam ou quais efeitos adversos tiveram foi obtido ao final de cada sessão.

adaptada, além do nível de dificuldade padrão (devido ao maior número de estímulos GO, quando o estímulo No-Go aparece, a tendência é apertar), outros três tipos de estímulos foram apresentados aos participantes. Inicialmente, os participantes precisavam olhar um ponto de fixação que ficava centralizado na tela (com duração de 1000 ms). Após esse estímulo neutro inicial, um outro com ruído aparecia durante 200 ms, e, em seguida, o estímulo Go (círculo), No-Go (quadrado) ou Interferência (triângulo) aparecia com duração de 500 ms para resposta (Figura 2A).

A tarefa do participante era responder a indicação do estímulo Go em um dos lados da tela e evitar responder quando o estímulo No-Go fosse apresentado. No entanto, durante o procedimento alguns estímulos de interferência eram apresentados junto ao estímulo Go (Figura 2B). Desta feita, o participante precisava indicar em qual lado da tela estava o estímulo de interferência, e não o Go, como usualmente. O uso de estímulos “interferência é amplamente utilizado em tarefas cognitivas, mas nossa modificação foi a primeira realizada para a tarefa Go/No-Go. Um total de 460 estímulos foram apresentados, 60% (276 estímulos) sendo Go, 20% (92 estímulos) sendo No-Go e 20% (92 estímulos) de interferência.

Análise dos Dados

Para cada condição, a distribuição dos dados foi investigada utilizando medidas de tendência central e medidas de dispersão. As distribuições de dados foram avaliadas quanto à normalidade comparando os resultados de assimetria e curtose por meio do método Monte Carlo (Antonius, 2003; Tabachnick & Fidell, 2007). O ponto de corte tanto para assimetria e curtose foi de 1.96 (Antonius, 2003; Tabachnick & Fidell, 2007). A análise dos dados foi realizada usando o SPSS 23.0.

Ambos os grupos apresentaram distribuição normal, então testes paramétricos foram realizados para análise dos dados. Para comparação de variáveis nominais, utilizou-se o teste qui-quadrado. Para comparação das variáveis biosociodemográficas entre grupos, a análise de variância (ANOVA) de uma via foi utilizada.

Uma análise de variância multivariada (MANOVA) foi utilizada para investigar os resultados da tarefa Go/No-Go (tempo de resposta para condição Go, tempo de resposta para condição No-Go, tempo de resposta para condição interferência e quantidade de acertos). Análises canônicas foram utilizadas como post hoc para a MANOVA, e post hoc com a correção de Bonferroni para a ANOVA. O ômega ao quadrado (ω^2) foi usado para indicar os tamanhos dos

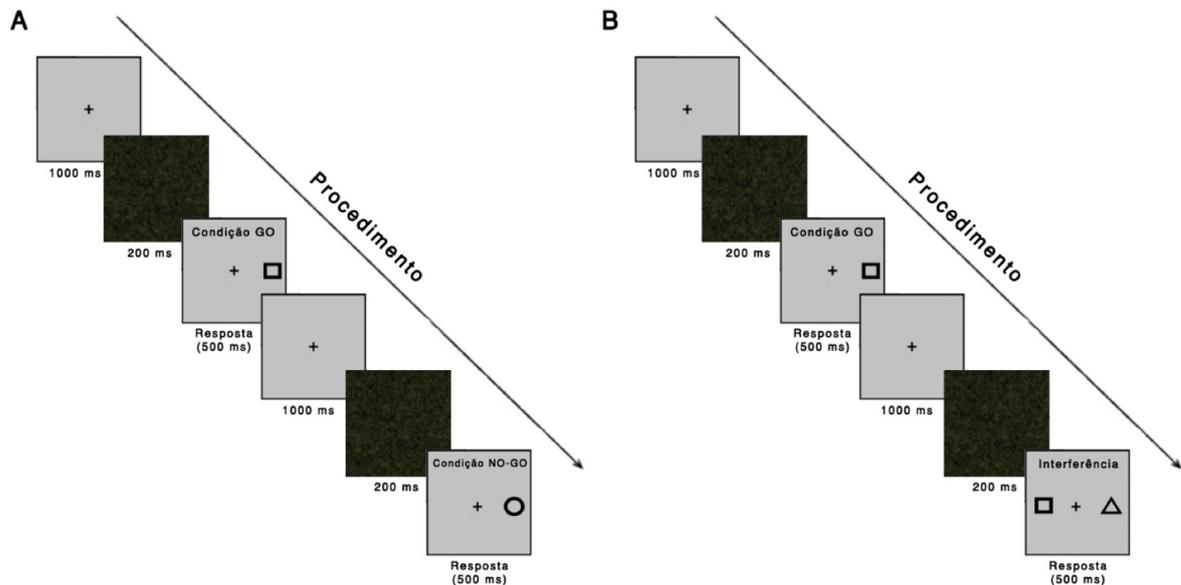


Figura 2. Procedimento utilizado na tarefa neurocognitiva Go/No-Go. Inicialmente uma tela neutra era apresentada e os participantes eram instruídos a manter fixação no ponto central. Subsequente à apresentação da tela com ruído, os estímulos Go ou No-Go apareciam e a tarefa do participante era indicar a posição em que apareciam na tela (A). No entanto, estímulos distratores, ou de interferência, também foram apresentados (B) e o participante precisava indicar a posição destes em detrimento do estímulo padrão Go.

efeitos da ANOVA e MANOVA (para amostras pequenas, o ω^2 quadrado reduz o viés; Lakens, 2013). O g de Hedges foi utilizado para indicar os tamanhos de efeitos das comparações entre pares. Essas medidas de tamanho de efeito são consideradas importantes por apresentarem correções em suas fórmulas. Em relação ao ω^2 , em vez de fracionar a soma dos quadrados pela soma total dos quadrados, a fórmula fraciona a soma dos quadrados menos o produto entre os graus de liberdade entre sujeitos e a soma dos quadrados dentro sujeitos pela soma dos quadrados total e soma dos quadrados dentro sujeitos. Em relação ao g de Hedges, há uma correção na fórmula para os n 's amostrais. Desta feita, os valores são geralmente maiores do que os reportados por medidas convencionais.

Os dados biossociodemográficos foram analisados por meio do teste qui-quadrado (diferenças entre homens e mulheres) e pela ANOVA para as demais variáveis. Apesar de não existir evidências sobre diferenças entre variáveis biossociodemográficas, o metabolismo de nicotina e funções cognitivas, optou-se por investigar essa associação.

Finalmente, os efeitos adversos foram apresentados como porcentagens em cada condição. O teste Q de Cochran (Lakens, 2013) foi realizado para investigar a eficácia do cegamento (aqui calculou-se a razão entre erros e respostas corretas em relação à condição em que o participante acreditava ter participado).

Resultados

Dados Biossociodemográficos

Dos 50 participantes triados, 42 completaram o estudo e foram incluídos na análise. As características

biossociodemográficas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

Os grupos não apresentaram diferenças em relação à idade, [$F(2, 39) = 1,89, p = ,165$] nível de escolaridade, [$F(2, 39) = ,960, p = ,392$] altura, [$F(2, 39) = 2,920, p = ,067$] peso, [$F(2, 39) = 1,578, p = ,219$] e índice de massa corporal, [$F(2, 39) = 1,444, p = ,248$]. O teste qui-quadrado (3×2) foi realizado para investigar as diferenças entre homens e mulheres, e os resultados não foram estatisticamente significativos, [$\chi^2(2) = ,11, p = ,94$].

Tarefa Go/No-Go

Os resultados para essa tarefa estão apresentados na Figura 3. Houve diferenças significativas entre os grupos [$F(8,74) = 14,67, p < ,001, Pillai's Trace = 1,193; \omega^2 = 0,589$ (95% ICs: 0,44 – 0,66)]. Análises discriminativas indicaram que, para o tempo de resposta na parte Go ($\omega^2 = ,796$), o grupo que utilizou 4-mg teve menor desempenho do que o grupo que utilizou 2-mg [$p < ,001; g$ de Hedges = 4,289 (95% ICs: 2,998 – 5,809)] e placebo [$p < ,001; g$ de Hedges = 2,344 (95% IC: 1,413 – 3,389)]. O grupo que utilizou 2-mg teve melhor desempenho do que o grupo placebo [$p < ,001; g$ de Hedges = 1,885 (95% ICs: 1,021 – 2,847)] e 4-mg ($p < ,001$). Para o tempo de resposta na parte No-Go ($\omega^2 = ,923$), o grupo que utilizou 4-mg teve menor desempenho do que o grupo que utilizou 2-mg [$p < ,001; g$ de Hedges = 5,896 (95% ICs: 3,890 – 9,726)] e placebo [$p < ,001; g$ de Hedges = 4,822 (95% IC: 3,413 – 6,473)]. O grupo que utilizou 2-mg teve melhor desempenho do que o grupo placebo ($p < ,001; g$ de Hedges = 2,029 (95% ICs: 1,145 – 3,009)] e 4-mg ($p < ,001$). Em relação ao tempo de resposta para a parte de interferência (ω^2

Tabela 1.

Dados biossociodemográficos da amostra

Distribuição dos dados	Placebo ($n = 14$)	2-mg ($n = 14$)	4-mg ($n = 14$)
	Variáveis		
Gênero (%)			
Masculino	9 (64,3%)	7 (50%)	9 (64,3%)
Feminino	5 (35,7%)	7 (50%)	5 (35,7%)
Idade (DP)	27,36 (7,58)	30,36 (8,59)	32,93 (6,43)
Altura, cm (DP)	168,86 (9,31)	173,57 (8,60)	165,78 (7,57)
Peso, kg (DP)	60,72 (4,28)	62,50 (5,36)	64,00 (4,98)
IMC (DP)	22,90 (3,40)	21,47 (2,78)	21,00 (3,01)

Nota. DP = desvio padrão.

= ,954) o mesmo padrão foi observado. O grupo que utilizou 4-mg teve menor desempenho do que o grupo que utilizou 2-mg [$p < ,001$; g de Hedges = 7,825 (95% IC: 7,271 – 9,931)] e placebo [$p < ,001$; g de Hedges = 6,351 (95% ICs: 4,514 – 8,448)]. O grupo que utilizou 2-mg teve melhor desempenho do que o grupo placebo [$p < ,001$; g de Hedges = 5,864 (95% ICs: 4,236 – 7,821)] e 4-mg ($p < ,001$). No tocando aos acertos, o grupo que utilizou 4-mg teve menos acertos que os demais ($p < ,001$).

Eficácia do Cegamento

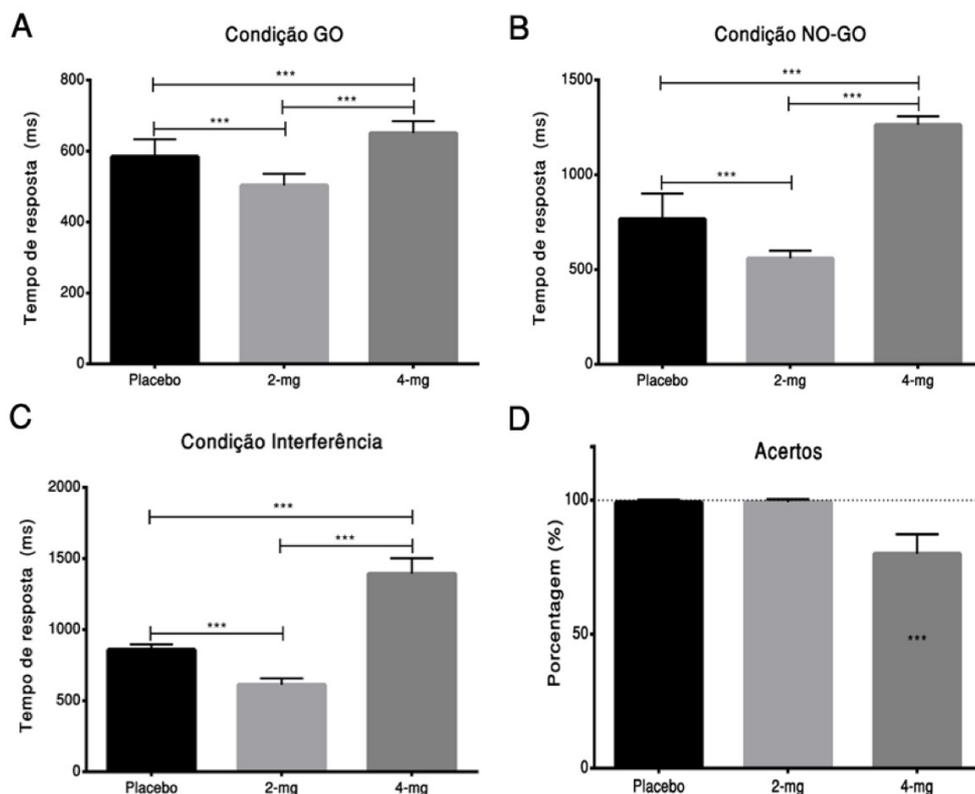
O teste Q de Cochran foi realizado para investigar a eficácia do cegamento (aqui calculou-se a razão entre erros e respostas corretas em relação à condição em que o participante acreditava ter sido aplicado). Um cegamento eficaz indica que os participantes não acertaram a condição em qual foram sorteados (i.e., não sabiam em quais condições estariam). Ao comparar as taxas de respostas entre condição adivinhada e condição sorteada, o resultado do teste Q de Cochran indicou que o

cegamento foi eficaz entre as condições (Q de Cochran = 8,22, $df = 2$, $p = 0,82$).

Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, a ingestão aguda de nicotina gerou diferentes observações. Participantes que fizeram uso da goma contendo 2-mg apresentaram melhor desempenho do que placebo e 4-mg para todas as condições da tarefa *Go/No-Go*. Em contrapartida, os participantes da condição de 4-mg tiveram menor desempenho em todas condições comparados com as condições placebo e de 2-mg. Os resultados corroboram quase que totalmente com a hipótese de pesquisa. No entanto, é preciso destacar que os efeitos a curto prazo, em administração aguda da nicotina, podem ser bidirecionais.

Como mencionado, a nicotina interage com os nAChRs existentes no organismo. Os receptores nicotínicos, uma segunda unidade dos receptores de acetilcolina, são pentâmeros (apresentam cinco subunidades



*** $p < ,001$.

Figura 3. Desempenho dos participantes dos grupos placebo, 2-mg e 4-mg para as condições GO (A), NO-GO (B), de Interferência (C) e quantidade de acertos (D). Os dados são apresentados como média e desvios padrão.

transmembranares) e apresentam diferentes subunidades proteicas. Quando a nicotina se liga ao receptor, este muda sua conformação, abrindo o canal iônico da célula e permitindo a entrada de sódio e cálcio - causando despolarização e facilitando a liberação de neurotransmissores como monoaminas. No entanto, quando há essa ligação, as alterações alostéricas tornam o receptor dessensibilizado à nicotina. Isto é, a tolerância aguda parece ter efeitos a curto prazo na liberação de alguns neurotransmissores, enquanto o tabagismo apresenta uma espécie de *feedback* negativo para a neurotransmissão de forma duradoura (Heishman, Kleykamp, & Singleton, 2010; Potter & Newhouse, 2008).

A maior parte da neurotransmissão mediada pela nicotina ocorre por meio da modulação pré-sináptica dos nAChRs. A liberação de dopamina é mediada pelo aumento na liberação de glutamato e, a longo prazo, pela inibição da liberação de neurotransmissores inibitórios, ambos como efeitos da ação da nicotina. Assim, o aumento de dopamina pode ser responsável não só pelo *feedback* negativo no sistema de recompensa, como também por um aumento nos estados de alerta e vigília (Dani, 2015; Govind, Vezina, & Green, 2009; Hogg, 2016).

Mesmo cada cigarro contendo aproximadamente entre 1~ e 2mg de nicotina, as substâncias misturadas podem “pular” a tolerância aguda que se observaria na administração apenas da nicotina. Isso pode explicar, em parte, como a administração aguda de nicotina - em doses baixas - pode causar melhoras no desempenho cognitivo (Figura 3) em comparação a doses maiores. É imprescindível questionar, todavia, se 2-mg seria considerada uma dose “teto”. Ou seja, os benefícios só seriam observados até o uso de 2-mg e não acima deles. Mesmo sendo esse o achado deste estudo, ele é incipiente, piloto, e precisa ser replicado em uma amostra maior. Apesar das diferenças entre 2-mg e 4-mg serem notáveis, é possível que em um delineamento cruzado ou de grupo único, onde o participante é o seu próprio controle, possa-se observar mais detalhadamente os efeitos agudos da nicotina a curto prazo (Du, 2018). Ainda, observar esses efeitos após um período de seguimento pode indicar se a nicotina administrada tem efeitos a longo prazo - o que pretende-se investigar depois.

Notavelmente, a dependência do tabaco é bem diferente da ingestão de nicotina. O primeiro afeta o humor e a excitação, alivia os sintomas de abstinência e afeta as atividades diárias. Enquanto a nicotina pode causar tanto uma melhora, sendo neuroprotetiva, quanto ter efeitos deletérios a longo prazo. Acreditamos que nossos resultados são do interesse da população, mas os

efeitos a curto e a longo prazo da nicotina precisam ser abordados no futuro. Abordar essas questões pode ajudar a promover políticas que buscam agir diretamente nessa população (por exemplo, tabagistas) antes que os prejuízos ocorram em outras funções cognitivas. O uso e desenvolvimento de drogas que atenuam os efeitos da abstinência podem ter ações diretas nos nAChRs e também ajudar a melhorar os esforços de cessação do tabagismo (Benowitz, 2010).

Por fim, é preciso mencionar que esta pesquisa apresenta limitações. Em primeiro lugar, não podemos concluir com total certeza os fundamentos farmacológicos da nicotina em nossa amostra. O que fizemos foi relatar sua relação com os achados da literatura. Para que isso ocorra, é necessário que mais estudos sejam realizados considerando a utilização de técnicas e metodologias diferentes, principalmente correlacionando medidas como o carbono inalado, a cotinina, e outros componentes que possam estar no cigarro. Ainda, por tratar-se de um estudo piloto, o nosso ensaio clínico precisa ser replicado em uma amostra maior. Nossa pesquisa irá incluir essas outras variáveis e objetivar a replicação no futuro. De modo geral, os resultados desta pesquisa podem ser importantes, ainda que inicialmente, para diversas áreas.

Referências

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Antoniou, R. (2003). *Interpreting Quantitative Data with SPSS*. SAGE Publications.
- Balfour, D. J., & Munafò, M. R. (2015). *The Neuropharmacology of Nicotine Dependence*. Springer.
- Barreto, G. E., Iarkov, A., & Moran, V. E. (2015). Beneficial effects of nicotine, cotinine and its metabolites as potential agents for Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi: 10.3389/fnagi.2014.00340
- Bashir, S., Alghamdi, F., Alhussien, A., Alohali, M., Alatawi, A., Almusned, T., & Habib, S. S. (2017). Effect of Smoking on Cognitive Functioning in Young Saudi Adults. *Medical Science Monitor Basic Research*, 23, 31-35. doi: 10.12659/MSMBR.902385
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine Addiction. *The New England journal of medicine*, 362(24), 2295-2303. doi: 10.1056/NEJMra0809890

- Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology*, 192, 29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2
- Chamberlain, S. R., Odlaug, B. L., Schreiber, L. R. N., & Grant, J. E. (2012). Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. *The American Journal on Addictions*, 21 Suppl 1, S14-19. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00290.x
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.003
- Dani, J. A. (2015). Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International review of neurobiology*, 124, 3-19. doi: 10.1016/bs.irn.2015.07.001
- Du, D. (2018). A Single-Dose, Crossover-Design Bioequivalence Study Comparing Two Nicotine Gum Formulations in Healthy Subjects. *Advances in Therapy*, 35(8), 1169-1180. doi: 10.1007/s12325-018-0752-7
- Fernandes, T. M. P., Silverstein, S. M., Almeida, N. L. de, & Santos, N. A. D. (2018). Psychophysical evaluation of contrast sensitivity using Gabor patches in tobacco addiction. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. doi: 10.1016/j.jocn.2018.08.034
- Fernandes, T. P., Silverstein, S. M., Almeida, N. L., & Santos, N. A. (2018). Visual impairments in tobacco use disorder. *Psychiatry Research*, 271, 60-67. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.024
- Govind, A. P., Vezina, P., & Green, W. N. (2009). Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochemical pharmacology*, 78(7), 756-765. doi: 10.1016/j.bcp.2009.06.011
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210(4), 453-469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1
- Hogg, R. C. (2016). Contribution of monoamine oxidase inhibition to tobacco dependence: a review of the evidence. *Nicotine & Tobacco Research*, 18(5), 509-523. doi: 10.1093/ntr/ntv245
- Hoover, F., & Goldman, D. (1992). Temporally correlated expression of nAChR genes during development of the mammalian retina. *Experimental Eye Research*, 54(4), 561-571. doi: 10.1016/0014-4835(92)90135-f
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, 4. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., & Lindeløv, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*, 51(1), 195-203. doi: 10.3758/s13428-018-01193-y
- Pomerleau, C. S., Pomerleau, O. F., Snedecor, S. M., & Mehlinger, A. M. (2004). Defining a never-smoker: Results from the nonsmokers survey. *Addictive Behaviors*, 29(6), 1149-1154. doi: 10.1016/j.addbeh.2004.03.008
- Potter, A. S., & Newhouse, P. A. (2008). Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 88(4), 407-417. doi: 10.1016/j.pbb.2007.09.014
- Quik, M., Perez, X. A., & Bordia, T. (2012). Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 27(8), 947-957. doi: 10.1002/mds.25028
- Russell, M. A., Feyerabend, C., & Cole, P. V. (1976). Plasma nicotine levels after cigarette smoking and chewing nicotine gum. *British Medical Journal*, 1(6017), 1043-1046. doi: 10.1136/bmj.1.6017.1043
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics*, 5th ed. Allyn & Bacon/Pearson Education.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Automatic and controlled response inhibition: Associative learning in the go/no-go and stop-signal paradigms. *Journal of Experimental Psychology. General*, 137(4), 649-672. doi: 10.1037/a0013170

Recebido em: 13/05/2020

Reformulado em: 12/10/2020

Aprovado em: 03/12/2020

Nota dos autores:

Agradecimentos: O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil (305258/2019-2) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) apoiaram este estudo. Agradecemos aos participantes por sua boa vontade e contribuição.

Declarações: Não existem conflitos de interesses.

Sobre os autores:

Stephanye J. Rodrigues possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba, membra do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5097-3167>

E-mail: stephanyejr@outlook.com

Gabriella M. Silva possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba, Mestrado em Psicologia Social pela mesma instituição. Atualmente é Doutoranda de Psicologia Social pela UFPB. Membro do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-5865>

E-mail: medeirosgabriella7@gmail.com

Thiago A. Bonifácio possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba. Membro do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-119X>

E-mail: thiagoslite@gmail.com

Relva P. Limaverde possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba. Membro do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0375-5471>

E-mail: relvalimaverde@gmail.com

Maria Eduarda Gomes possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba. Membro do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9405-6635>

E-mail: eduarda.diasgo@gmail.com

Livia H. Leite possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba. Integrante do laboratório de neurociências (LPNeC).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-3735>

E-mail: livia.henrique14@gmail.com

Natalia L. Almeida possui Graduação em Psicologia pela Universidade Federal da Paraíba. Mestrado em Psicologia Social pela mesma instituição. Atualmente é Doutoranda em Psicologia Social pela UFPB.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7131-7644>

E-mail: natalialalmeida@hotmail.com

Thiago P. Fernandes possui Doutorado em Neurociência Cognitiva pela UFPB.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7708-9929>

E-mail: thiagompfernandes@gmail.com

Natanael Antonio Santos é Professor titular da Universidade Federal da Paraíba. Faz parte do programa de Pós-graduação em Psicologia Social e Neurociência Cognitiva.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2176-3907>

E-mail: natanael_labv@yahoo.com.br

Contato com os autores:

Natalia Leandro de Almeida

Departamento de Psicologia, CCHLA – UFPB, Campus I, Cidade Universitária

João Pessoa-PB, Brasil

CEP: 58051-900

Tel: +55 (83) 3216-7337