

Revisão: funcionamento executivo e uso de maconha

Review: executive functioning and cannabis use

Priscila Previato Almeida,¹ Maria Alice Fontes Pinto Novaes,¹
Rodrigo Affonseca Bressan,¹ Acioly Luiz Tavares de Lacerda^{1,2,3}

Resumo

Objetivo: A maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo, porém ainda existem poucos estudos examinando eventuais prejuízos cognitivos relacionados ao seu uso. As manifestações clínicas associadas a esses déficits incluem síndrome amotivacional, prejuízo na flexibilidade cognitiva, desatenção, dificuldade de raciocínio abstrato e formação de conceitos, aspectos intimamente ligados às funções executivas, as quais potencialmente exercem um papel central na dependência de substâncias. O objetivo do estudo foi fazer uma revisão a respeito das implicações do uso da maconha no funcionamento executivo. **Método:** Esta revisão foi conduzida utilizando-se bases de dados eletrônicas (MedLine, Pubmed, SciELO and Lilacs). **Discussão:** Em estudos de efeito agudo, doses maiores de tetrahydrocannabinol encontram-se associadas a maior prejuízo no desempenho de usuários leves em tarefas de controle inibitório e planejamento; porém, este efeito dose-resposta não ocorre em usuários crônicos. Embora haja controvérsias no que se refere a efeitos residuais da maconha, déficits persistentes parecem estar presentes após 28 dias de abstinência, ao menos em um subgrupo de usuários crônicos. **Conclusões:** Os estudos encontrados não tiveram como objetivo principal a avaliação das funções executivas. A seleção de testes padronizados, desenhos de estudos mais apropriados e o uso concomitante com técnicas de neuroimagem estrutural e funcional podem auxiliar na melhor compreensão das consequências deletérias do uso crônico da maconha no funcionamento executivo.

Descritores: Cannabis; Neuropsicologia; Cognição; Lobo frontal; Literatura de revisão

Abstract

Objective: Cannabis is the most used illicit drug worldwide, however only a few studies have examined cognitive deficits related to its use. Clinical manifestations associated with those deficits include amotivational syndrome, impairment in cognitive flexibility, inattention, deficits in abstract reasoning and concept formation, aspects intimately related to the executive functions, which potentially exert a central role in substance dependence. The objective was to make a review about consequences of cannabis use in executive functioning. **Method:** This review was carried out on reports drawn from MedLine, SciELO, and Lilacs. **Discussion:** In studies investigating acute use effects, higher doses of tetrahydrocannabinol are associated to impairments in performance of nonsevere users in planning and control impulse tasks. However, chronic cannabis users do not show those impairments. Although demonstration of residual effects of cannabis in the executive functioning is controversial, persistent deficits seem to be present at least in a subgroup of chronic users after 28 days of abstinence. **Conclusions:** The neuropsychological studies found did not have as a main aim the evaluation of executive functioning. A criterial selection of standardized neuropsychological tests, more appropriate study designs as well as concomitant investigations with structural and functional neuroimaging techniques may improve the understanding of eventual neurotoxicity associated with cannabis use.

Descriptors: Cannabis; Neuropsychology; Cognition; Frontal lobe; Review literature

¹ LiNC - Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

² Instituto Sinapse de Neurociências Clínicas, Campinas (SP), Brasil

³ Centro de Pesquisa e Ensaios Clínicos Sinapse-Bairral

O trabalho faz parte da dissertação de mestrado da primeira autora.

Financiamento: Bolsa de Mestrado Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Conflito de interesses: Inexistente

Submetido: 29 Outubro 2007

Aceito: 17 Janeiro 2008

Correspondência

Priscila Previato de Almeida
Rua Dr. Bacelar, 334
04023-001 São Paulo, SP, Brasil
Fone/Fax: (55 11) 5084-7060
E-mail: priscilapreviato@yahoo.com.br

Introdução

A prevalência do uso da maconha é superada apenas pela do álcool e a do tabaco, sendo a droga ilícita mais consumida no mundo.¹ Ela é experimentada por muitos jovens europeus e pela maioria dos jovens nos Estados Unidos e na Austrália.² No Brasil, em apenas uma década, a prevalência de uso de maconha entre estudantes triplicou.³ Em um levantamento domiciliar feito na cidade de São Paulo com uma população de indivíduos maiores de 12 anos de idade, a maconha foi a droga ilícita que teve maior frequência de uso na vida, seguida de longe pelos solventes e a cocaína.⁴

Há séculos a maconha vem sendo utilizada para fins recreacionais; porém, ultimamente vem ocorrendo um aumento no interesse acerca do uso terapêutico desta substância em diferentes condições (e.g., tratamento de glaucoma e da perda de apetite em paciente com AIDS ou outras doenças consumptivas).⁵ O potencial uso terapêutico da maconha, no entanto, deve estar condicionado não apenas à comprovação de sua eficácia nos quadros clínicos em questão, sendo necessário assegurar que o seu uso regular não esteja associado a danos à saúde, incluindo prejuízos no funcionamento cerebral. Deste modo, o estabelecimento de uma relação risco-benefício favorável é fundamental para a condução da calorosa discussão envolvendo a liberação do seu uso terapêutico. Diferentes estratégias têm se mostrado promissoras na investigação de eventuais prejuízos no funcionamento cerebral decorrentes do uso regular de substâncias, destacando-se as técnicas de neuroimagem funcional e estrutural e a avaliação neuropsicológica.

A avaliação dos prejuízos neuropsicológicos decorrentes do uso da maconha continua desafiando pesquisadores. Muitos estudos mostram prejuízos significativos no período inicial de abstinência, mas falham em demonstrar déficits residuais. Reduzir o número de variáveis confundidoras é um grande desafio, o qual é complicado por diferentes dificuldades metodológicas. Entre as variáveis que devem ser consideradas, estão o tipo de testes neuropsicológicos utilizados, o intervalo entre a última vez que a substância foi consumida e o momento da avaliação, a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC) na maconha consumida, os efeitos do uso de outras substâncias, a presença de comorbidades psiquiátricas de eixo I, o tamanho da amostra e o tempo e a intensidade de uso.⁶ Além disso, uma síndrome de abstinência da maconha tem sido bem estabelecida, especialmente em usuários crônicos e pesados.⁷

As funções executivas (FE) exercem um papel central no processo de dependência, tanto no controle do impulso em usar a droga como na dificuldade em interromper o uso. Essas funções permitem ao homem desempenhar, de forma independente e autônoma, atividades dirigidas a um objetivo específico, estritamente relacionado ao comportamento humano. Englobam ações complexas que dependem da integridade de vários processos cognitivos, emocionais, motivacionais e volitivos, os quais estão intimamente associados ao funcionamento dos lobos frontais.

A volição é a capacidade de gerar comportamentos intencionais, a qual necessita de motivação, iniciativa e autoconsciência. A perda da capacidade volitiva acarreta um importante comprometimento funcional, quando o indivíduo pode se tornar apático e sem iniciativa.

O planejamento requer capacidade de abstração, pensamento antecipatório, capacidade de organizar uma seqüência de passos, controle de impulsos, fazer escolhas, sustentar a atenção e ter a memória preservada, além da motivação e autoconsciência.

A ação propositiva demanda a capacidade de iniciar, manter, alterar e interromper seqüências de comportamentos complexos de

maneira integrada e ordenada, além de flexibilidade para mudança de *set* perceptivo, cognitivo e comportamental. Já o desempenho efetivo compreende a auto-regulação.⁸

Assim, o funcionamento executivo pode ser definido como a capacidade de se extrair informações de diversos sistemas cerebrais, verbais ou não verbais, e agir sobre essas informações de modo a produzir novas respostas, fornecendo aos sistemas funcionais orientações para um processamento eficiente das informações. Os processos cognitivos que sustentam as funções executivas são: memória operacional, *set* preparatório e controle inibitório. A memória operacional é a capacidade de manter e manipular a informação de curto prazo para gerar uma ação num futuro próximo. O *set* preparatório se define como prontidão de estruturas sensoriais e, principalmente, motoras para o desempenho de um ato contingente a um evento prévio, representado na memória operacional. O controle inibitório é um processo que objetiva suprimir influências internas ou externas que possam interferir na seqüência comportamental em curso.⁹

Estas funções primárias, somadas aos processos de natureza emocional, motivacional ou volitiva, podem ser consideradas a base das funções executivas. Déficits mais amplos na capacidade de abstração, planejamento e memória, assim como alterações de linguagem, são, em parte, reflexo de perturbações que acometem estas funções básicas.¹⁰

Estudos com usuários de substâncias ilícitas têm detectado vários déficits cognitivos semelhantes aos encontrados em pacientes com lesões frontais, como, por exemplo, incapacidade para utilizar conhecimentos específicos em uma ação apropriada, dificuldade de mudar de um conceito para o outro e alterar um comportamento depois de iniciado, dificuldade em integrar detalhes isolados e de manipular informações simultâneas.¹¹

Um sintoma central na síndrome de dependência de substâncias é a ingestão compulsiva e o desejo intenso de usar a substância a despeito das conseqüências desse comportamento em curto ou em longo prazo.¹² A existência de prejuízos em diversos aspectos do funcionamento executivo em usuários de diferentes substâncias (álcool, cocaína, anfetaminas, opióides e maconha) envolve a maneira pela qual o indivíduo lida com as propriedades de reforço da substância, assim como a deficiência no controle dos mecanismos de respostas e a qualidade de tomada de decisões. Desta maneira, as funções executivas desempenham um importante papel no processo de dependência, no impulso em usar a droga e nas dificuldades para interromper o uso.¹³

Deste modo, problemas no funcionamento neuropsicológico, especialmente das funções executivas, podem influenciar negativamente na motivação para o tratamento e a aderência ao programa de recuperação, aumentando as chances de recaída.¹⁴ Neste caso, prejuízos em tais funções apresentariam uma potencial importância etiológica ou, pelo menos, influenciariam a cronicidade do problema.

As alterações executivas podem ainda ter um considerável impacto negativo na dinâmica e nos resultados do tratamento da dependência de substâncias. Esta importância aumenta conforme aumentam as demandas cognitivas destes tratamentos. Os sujeitos podem ter dificuldades para tomar consciência de seus próprios déficits, para entender instruções complexas, inibir respostas impulsivas, planejar suas atividades diárias e tomar decisões que fazem parte do seu cotidiano.¹⁵

Portanto, é importante relacionar os prejuízos nas funções cognitivas com suas possíveis implicações na vida diária do paciente,

assim como suas reações emocionais e seu padrão de raciocínio com o objetivo proposto pelo tratamento.¹⁶

O presente artigo tem por objetivo revisar criticamente os estudos que avaliaram o funcionamento executivo de usuários regulares de maconha, discutindo a persistência de eventuais prejuízos cognitivos residuais e as suas possíveis implicações para a síndrome de dependência. O termo 'residual' vem sendo empregado na literatura para descrever os efeitos de longo prazo do uso da maconha; porém, permanece ambíguo e em muitos estudos não é bem definido. O termo 'residual' pode se referir a prejuízos devido a resíduos de canabinóides agindo no sistema nervoso central (SNC) depois de cessado o período de intoxicação aguda ou pode se referir a danos no SNC que persistem mesmo depois de não haver mais resíduos da droga no organismo.¹⁷ Assim, a presente revisão propicia uma atualização dos achados referentes ao funcionamento executivo de usuários de maconha, com especial ênfase na investigação de possíveis prejuízos cognitivos residuais decorrentes do uso crônico desta substância.

Método

Esta revisão foi conduzida utilizando-se bases de dados eletrônicas, tais como MedLine, Pubmed, SciELO e Lilacs, com os termos "cannabis", "marijuana", "neuropsychol*", "cognit*", "executive functioning", "mental flexibility", "inhibitory control", "abstraction ability", "concept formation" e "decision-making".

Estudos examinando os efeitos da maconha e suas implicações neuropsicológicas envolvem tradicionalmente dois tipos de desenho: 1) aqueles nos quais são administradas doses de THC em voluntários com história de uso leve e não regular; 2) estudos que analisam o desempenho neuropsicológico de usuários crônicos de maconha. Os primeiros são mais apropriados para a avaliação dos efeitos agudos causados pela intoxicação, enquanto que estudos com usuários crônicos fornecem informações a respeito dos efeitos do uso prolongado da droga, assim como potenciais efeitos residuais que persistem após a suspensão do uso.¹⁸ Portanto, a discussão foi subdividida entre estudos que avaliaram o efeito agudo da maconha (Tabela 1) e estudos que avaliaram seu efeito de uso crônico (Tabela 2).

Devido à complexidade e aos diversos componentes ligados ao funcionamento executivo, foram considerados de interesse primário os estudos que relatavam o uso de testes neuropsicológicos levando-se em consideração a descrição de funcionamento executivo proposta por Lezak, comentada na introdução. Além disso, deve-se salientar que a realização de tarefas padronizadas, como os testes neuropsicológicos, envolve diversos mecanismos cerebrais e sofre a influência de fatores ambientais, o que não permite avaliar isoladamente uma única função e vai depender da preservação da capacidade de atenção do sujeito.¹⁹ A atenção é condição necessária para a capacidade de concentração e para a realização de atividades mentais.

Desta maneira, foram selecionados artigos que avaliaram aspectos como planejamento, capacidade de abstração, habilidade em solucionar problemas, mudança de estratégias, flexibilidade mental e comportamento orientado para um objetivo - os quais estão associados ao funcionamento do córtex pré-frontal dorsolateral -, por meio dos seguintes testes: *Wisconsin Card Sorting Test*, Torre de Londres, Figura Complexa de Rey, Fluência Verbal (FAS) e *Trail Making Test*.

O controle inibitório, juntamente com a memória operacional e o *set* preparatório, desempenha papel na organização temporal do comportamento, e tem como função impedir estímulos distrativos de alterar a estrutura global da ação decorrida no tempo. Os substratos neurais do controle inibitório incluem o córtex pré-frontal orbitomedial, além da região parietal e estruturas subcorticais, tais como o caudado e o giro do cíngulo.²⁰ Dentre os estudos, foram selecionados aqueles que utilizaram *Stroop Test*, *Stop Task*, *Go/no Go* e *Delay Discounting Test*.

Discussão

A despeito de tal relevância, existem poucos estudos examinando a existência de prejuízos cognitivos em usuários de maconha. No que se refere ao funcionamento executivo em adultos, foram encontrados apenas nove artigos, sendo três sobre o efeito agudo e seis sobre o efeito do uso crônico. Os estudos encontrados avaliam, em grande parte, outros aspectos neuropsicológicos, porém serão descritos aqui apenas aqueles que se referem às FE.

Estudos avaliando os efeitos da intoxicação aguda

O estudo conduzido por Hart et al. em 2001²¹ examinou os efeitos da intoxicação aguda por maconha, avaliando diferentes aspectos das FE, tais como raciocínio, abstração, flexibilidade mental e controle inibitório, por meio de uma bateria computadorizada (*MicroCog: Assessment of Cognitive Functioning*). Foram avaliados 18 sujeitos que fumavam, em média, quatro 'baseados' por dia, seis vezes por semana, por um período médio de quatro anos. Os sujeitos passaram por três sessões experimentais, nas quais consumiram diferentes concentrações de THC (0%, 1,8% e 3,9%), com um intervalo de pelo menos 72 horas entre as sessões. Não foram observadas diferenças significativas no desempenho dos sujeitos em função da concentração de THC consumido. Segundo os autores, uma possível explicação para tal achado seria a de que usuários crônicos acabam desenvolvendo estratégias compensatórias e tendem a ser mais cuidadosos na execução de tarefas após o consumo.

Tabela 1 - Estudos sobre efeito do uso agudo da maconha

Autores	Ano	Sujeitos	Padrão de uso médio	Abstinência	Testes FE	Resultados
Hart et al.	2001	8 mulheres 10 homens	4 baseados por dia há quatro anos (2.8)	Uso agudo	MicroCog - bateria computadorizada	Sem diferenças significantes
McDonald et al.	2003	18 homens 19 mulheres	1,55 vezes por semana e ao menos 10 anos na vida	Uso agudo	Stop Task, Go/no Go Delay Discounting Test	Aumento de respostas impulsivas
Ramaekers et al.	2006	20 usuários recreacionais	3 vezes por mês há 4 anos	Uso agudo	Torre de Londres Stop Signal Task, IGT	Piora no controle inibitório e planejamento

Tabela 2 - Estudos sobre efeito do uso crônico de maconha

Autores	Ano	Controles	Sujeitos	Grupos comparados	Tempo de uso	Frequência de uso	Abstinência	Testes FE	Resultados
Solowij et al.	2002	22 homens	75 homens	51 de longo prazo	23,9 anos	2 baseados por dia	Em média 17 horas	Stroop Test	Falha em manter a série (WCST)
		11 mulheres	25 mulheres	51 de curto prazo 33 controles	10,2 anos nunca	2 baseados por dia		WCST	
Pope et al.	1996	Não	69 homens	65 usuários pesados	Ao menos há dois anos	22-29 dias no último mês	Em média 19 horas	WCST	Erros perseverativos (WCST)
			60 mulheres	64 usuários leves	Ao menos há dois anos	0-9 dias no último mês			
Pope et al.	2001	61 homens	85 homens	63 usuários pesados de longo prazo	13 anos	Fumavam diariamente na entrada do estudo	28 dias	WCST	SDS
		11 mulheres	25 mulheres	45 usuários esporádicos de longo prazo 72 controles	13 anos	Não mais que 12 x nos últimos 3 meses Não mais que 50 x na vida e não mais que 1 x no último ano		Stroop Test	
Pope et al.	2003	61 homens	85 homens	69 usuários c/ início antes dos 17 anos	13 anos	Fumavam diariamente na entrada do estudo	28 dias	WCST, FAS,	SDS
		26 mulheres	23 mulheres	53 usuários c/ início depois dos 17 anos 87 controles	13 anos	Não mais que 12 x nos últimos 3 meses Não mais que 50 x na vida e não mais que 1 x no último ano		Stroop Test	
Bolla et al.	2002	Não	19 homens	7 usuários leves	3,4 anos	10 baseados/semana	28 dias	WCST,	Número de categorias (WCST)
			3 mulheres	8 usuários medianos 7 usuários pesados	5,4 anos 5,3 anos	42,1 baseados/semana 93,9 baseados/semana		Stroop Test Trail Making Test	
Lyon et al.	2004	37 homens	37 homens	54 pares de gêmeos discordantes para uso	20 anos	Fumaram em média por 20 anos	Havia passado um ano desde o último episódio de uso	WCST, Stroop Test, Trail Making Test, Rey Complex Figure	SDS

FE: Funções executivas

SDS: Sem diferenças significantes

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

FAS: Teste de Fluência Verbal

O estudo realizado por McDonald et al.²² investigou os efeitos agudos do THC em comportamentos impulsivos definidos pelos autores como incapacidade de inibir ações inapropriadas, insensibilidade a conseqüências, percepção distorcida do tempo e perseveração de comportamentos, aspectos intimamente ligados ao funcionamento executivo. Foram avaliados 18 homens e 19 mulheres, os quais tinham feito uso de maconha ao menos 10 vezes na vida. Os participantes foram randomizados e receberam cápsulas contendo placebo, 7,5 mg ou 15 mg de THC. Foram utilizados os seguintes testes: *Stop Task*, *Go/No Go* e *Delay Discounting test*. O THC aumentou as respostas impulsivas no *Stop Task*, porém, não afetou significativamente o desempenho nos outros testes. Os autores concluíram que o THC pode afetar certos comportamentos impulsivos e sugerem que a impulsividade é resultado de diversos componentes.

Já o estudo realizado por Ramaekers et al.²³ avaliou os efeitos agudos da maconha através de uma curva dose-resposta (250 µg/kg e 500 µg/kg de THC) em um estudo cruzado, duplo-cego e controlado por placebo, com 20 usuários recreacionais, os quais tinham entre 19 e 29 anos, e fumavam, em média, três vezes

por mês há aproximadamente quatro anos. As FE foram avaliadas por meio dos seguintes testes: Torre de Londres, *Stop Signal Task* e *Iowa Gambling Task* (IGT). Ao comparar o desempenho dos indivíduos com o grupo placebo na Torre de Londres, observou-se uma diminuição no número de respostas corretas nos dois grupos que utilizaram THC. Já na tarefa de controle inibitório do *Stop Signal Test*, observou-se um pior desempenho apenas no grupo que recebeu a maior dose de THC. Não houve diferença significativa em relação ao IGT. Os autores concluem que há uma relação dose-resposta no desempenho dos sujeitos no que se refere ao controle inibitório. É importante salientar, porém, que os sujeitos examinados eram usuários leves e podem ser mais sensíveis aos efeitos agudos da maconha se comparados com usuários pesados.

Nos estudos de efeito agudo, os prejuízos encontrados relacionam-se a dois aspectos relativos ao funcionamento executivo: o controle inibitório, ligado à impulsividade, e a capacidade de planejamento. O controle inibitório é um processo que objetiva suprimir influências internas ou externas que possam interferir na ação em curso. Memórias sensoriais ou motoras e estímulos distratores são

impedidos de alterar a estrutura global da ação decorrida no tempo.²⁴ O planejamento requer capacidade conceitual e de abstração, capacidade de organizar passos em seqüência, gerar alternativas e fazer escolhas.²⁵

Existem algumas limitações metodológicas em relação a esses estudos que merecem ser comentadas. Em primeiro lugar, está a diferença de idade dos sujeitos avaliados. Nos estudos de Hart et al. e Ramaekers et al., a diferença de idade dos sujeitos variava em torno de 10 anos, ou seja, estavam dentro de uma mesma faixa etária, enquanto que no estudo realizado por McDonald et al. essa diferença de idade se estendia em 27 anos.

Além disso, deve-se salientar que prejuízos em relação ao controle de impulsos e à capacidade de abstração foram encontrados em estudos que examinaram sujeitos que faziam uso esporádico de maconha. Diferentes estudos examinando os efeitos agudos da maconha encontraram menores prejuízos cognitivos em usuários pesados quando comparados a usuários leves.²⁶ Enquanto que no estudo de Hart et al., os sujeitos eram experientes e fumavam em média seis (1,3) vezes por semana há quatro anos; os sujeitos avaliados no estudo de McDonald et al. fumavam em média 1,55 (2,02) vezes por semana; e os sujeitos avaliados no estudo de Ramaekers et al. fumavam em média 3,4 (3) vezes por mês há quatro anos. Deve-se levar em conta a quantidade, a freqüência e a duração do uso da droga, já que esses aspectos estão relacionados com o desenvolvimento de tolerância por parte dos usuários.

Em estudos de efeito agudo, o ideal seria administrar a substância a um indivíduo que nunca a usou ou a um usuário abstinente. Como isso não é possível devido a questões éticas, os grupos de comparação são geralmente usuários ocasionais. Os sujeitos que fazem uso leve da maconha podem ser mais sensíveis aos efeitos agudos do THC quando comparados com usuários experientes. Além disso, como nestes casos os sujeitos são seus próprios controles e já possuem uma história prévia de consumo, poucas administrações dificilmente levariam à produção de decréscimo no seu desempenho,²⁷ situação que explicaria este achado aparentemente contra-intuitivo.

Pode-se concluir que doses maiores de THC encontram-se associadas a um maior prejuízo no desempenho de usuários leves em tarefas de controle inibitório e planejamento, ou seja, parece haver um efeito de dose-resposta no desempenho dos testes que avaliam tais funções. Porém, este efeito de dose-resposta parece não ocorrer em usuários pesados.

Estudos avaliando os efeitos do uso crônico

No estudo conduzido por Solowij et al., que analisou o uso crônico da maconha, foram examinados os efeitos do tempo de uso da maconha nas funções cognitivas, comparando 51 usuários de longo prazo (média de 23,9 anos de uso), 51 usuários de curto prazo (média de 10,2 anos de uso) e 33 não usuários. No momento da avaliação, os usuários estavam abstinentes por um período médio de 17 horas. As FE foram avaliadas através do *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e do *Stroop Test*. Não foram observadas diferenças entre os grupos no desempenho do *Stroop Test*. Já no WCST, os usuários de longo prazo apresentaram mais falhas em manter o *set* do que os usuários de curto prazo e os controles. Porém, alguns autores sugerem que esta medida representa, na verdade, um prejuízo na atenção ao invés de disfunção executiva.²⁸

O estudo realizado por Pope et al. em 1996 avaliou se o uso freqüente de maconha está associado com prejuízos neuropsicológicos residuais.²⁹ Dois grupos de estudantes foram

examinados: 65 usuários pesados, os quais tinham fumado em média 29 dias no último mês (de 22 a 30 dias), com resultado de urina positivo para canabinóides; 64 usuários leves, os quais tinham fumado em média um dia nos últimos 30 dias (de 0 a 9 dias), com teste de detecção de canabinóides na urina negativo. Foi administrada uma bateria de testes neuropsicológicos após 19 horas de abstinência. As FE foram avaliadas através do WCST. Os usuários pesados tiveram um pior desempenho quando comparados aos usuários leves, com maior tendência à perseveração. Esta diferença persistiu quando da análise de cada sexo separadamente.

Em outro estudo realizado por Pope, em 2001,³⁰ foram recrutados indivíduos de 30 a 55 anos, dividindo-os em três grupos: 63 usuários pesados e freqüentes que tinham fumado ao menos 5.000 vezes na vida e que fumavam diariamente quando da entrada no estudo; 45 usuários pesados que haviam fumado ao menos 5.000 vezes na vida, mas não mais que 12 vezes nos últimos três meses; e 72 sujeitos controles que tinham fumado ao menos uma vez, mas não mais que 50 vezes na vida e não mais que uma vez no último ano. Foi solicitado que os sujeitos ficassem abstinentes por 28 dias, sendo realizadas avaliações nos dias 0, 1, 7 e 28. No último dia, foram aplicados o WCST e o *Stroop Test*. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das medidas neuropsicológicas. Os autores concluíram que pelo menos alguns déficits neuropsicológicos parecem ser reversíveis e relacionados com a exposição recente à droga.

Em 2003, Pope et al. avaliaram a relação entre a idade de início de consumo de maconha e o desempenho cognitivo de 122 usuários comparados com 87 controles, os quais já haviam feito uso de maconha ao menos uma vez, mas não mais que 50 vezes na vida e não mais que uma vez no último ano.³¹ Os usuários entraram no estudo após 28 dias de abstinência, monitorados diariamente por meio de testes de urina, e foram divididos em dois grupos: 1) usuários pesados que fumaram ao menos 5.000 vezes na vida e diariamente antes da entrada no estudo; 2) usuários que haviam fumado 5.000 vezes na vida, mas menos que 12 vezes nos três últimos meses antes do estudo. Estes dois grupos foram, então, subdivididos entre aqueles que haviam iniciado o consumo antes dos 17 anos (n = 69) e depois dos 17 anos (n = 53). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos testes de FE aplicados, entre eles o FAS (fluência verbal, categorias semânticas), o WCST e o *Stroop Test*.

Bolla et al. avaliaram³² se déficits neurocognitivos associados ao uso crônico de maconha persistem após 28 dias de abstinência e se estes estão relacionados com o número de 'baseados' fumados por semana. Os usuários do estudo fumavam há pelo menos dois anos e ao menos três vezes por semana. Foram divididos em três grupos: sete usuários leves (média de 10 baseados/semana); oito usuários medianos (média de 42,1 baseados/semana) e sete usuários pesados (média de 93,9 baseados/semana). Os testes usados para avaliar as funções executivas foram o *Stroop Test*, o WCST e o *Trail Making Test* (partes A e B). Os usuários pesados apresentaram um desempenho pior do que os usuários leves no WCST. Ainda, houve uma correlação negativa entre o número de 'baseados' fumados e o desempenho nos testes.

Finalmente, um estudo conduzido por Lyon et al. examinou³³ 54 pares de gêmeos monozigóticos discordantes para o uso de maconha. Um mínimo de um ano havia se passado desde o último episódio de uso e os sujeitos haviam usado a substância regularmente por um período médio de 20 anos. Os testes utilizados para avaliar o funcionamento executivo foram: WCST, *Stroop Test*,

Trail Making Test (partes A e B) e Figura Complexa de Rey. Não houve diferença no funcionamento executivo dos dois grupos.

Em relação aos estudos de efeito do uso crônico citados, no trabalho de Pope realizado em 1996, os usuários pesados tiveram pior desempenho no WCST em relação à quantidade de erros perseverativos quando comparados com os usuários leves, após 19 horas de abstinência. Esta medida está relacionada com a flexibilidade mental, ou seja, a capacidade do indivíduo em mudar ou manter um comportamento a partir de um *feedback* do ambiente. O autor conclui que não se pode determinar se este prejuízo é devido a efeitos residuais da maconha no cérebro ou se está relacionado à síndrome de abstinência.

A suspensão abrupta do uso pode se seguir de sintomas de abstinência, tais como inquietação, ansiedade, insônia e alterações motoras. Uma dose diária de 180 mg de THC entre 11 e 21 dias já é o suficiente para produzir uma síndrome de abstinência bem definida.³⁴ Além disso, a maconha tem uma meia-vida de aproximadamente sete dias e, devido ao seu acúmulo no tecido adiposo e extensiva recirculação entero-hepática, a completa eliminação de uma simples dose pode levar até 30 dias.³⁵ Assim, neste estudo os déficits encontrados são decorrentes de efeitos residuais da maconha, ou seja, devido à possível existência de canabinóides agindo no sistema nervoso central.

Esses aspectos podem representar importantes variáveis que se sobrepõem quando da análise dos resultados deste estudo, bem como do estudo de Solowij et al. Neste último, em que usuários de longo prazo são comparados com usuários de curto prazo e controles, a avaliação foi realizada com os sujeitos abstinentes por um período médio de 19 horas. Os resultados encontrados pelo estudo demonstram que os usuários de longo prazo apresentam mais falhas em manter a regra no WCST do que os usuários de curto prazo. Esta medida está relacionada à atenção³⁶ e, além do mais, estudos sugerem a presença de prejuízos na atenção em usuários de maconha³⁷ após consumo entre 12 e 24 horas, o que pode explicar os resultados encontrados.

Outro fator relevante refere-se ao tipo de grupo controle utilizado. No estudo de Solowij et al., foram utilizados como grupo-controle sujeitos que nunca tinham feito uso de maconha. Nos estudos de Pope et al., realizados em 2001 e 2003, os autores usaram como controles sujeitos os quais já tinham experimentado maconha, mas não mais que 50 vezes na vida e não mais que uma vez no último ano, sugerindo que estes seriam mais parecidos com os usuários, numa tentativa de minimizar uma eventual influência de variáveis como estilo de vida e hábitos de estudo.

Outros estudos procuraram minimizar a influência de efeitos residuais da maconha ao avaliar sujeitos há mais de 28 dias abstinentes. Assim, os possíveis déficits seriam resultantes do efeito do uso prolongado da droga.

Contudo, estudos comparando usuários pesados, usuários leves e controles, e usuários pesados com usuários leves, levando em consideração a idade de início de uso, após 28 dias de abstinência, não encontraram diferenças significativas entre os grupos em relação ao funcionamento executivo. Embora não tenham sido encontradas diferenças no desempenho dos sujeitos no WCST, foram encontradas diferenças na tarefa de fluência verbal, que também contém um componente executivo, já que requer a capacidade de organização de estratégias cognitivas para a recuperação de memória semântica.³⁸

Em contrapartida, estudo de Bolla et al., ao avaliar três grupos de usuários classificados de acordo com a intensidade de uso em pesados, medianos e leves, após 28 dias de abstinência,

encontraram diferenças significativas entre os grupos, com um maior prejuízo entre os usuários pesados em relação ao número de categorias completadas no WCST.

A frequência e a duração do uso são aspectos extremamente relevantes para tais estudos; porém, muitas vezes são dados pouco confiáveis, já que dependem da integridade da memória e honestidade no relato dos sujeitos.³⁹ Nos estudos de Pope et al. foi utilizado um limiar de 5.000 exposições para uso pesado, o que é equivalente a fumar ao menos uma vez por dia durante 13 anos. Assim como o efeito agudo difere entre usuários experientes e inexperientes, efeitos de longo prazo variam de acordo com a duração e frequência de uso. Usuários crônicos parecem apresentar mecanismos neuroadaptativos que compensariam eventuais prejuízos cognitivos,⁴⁰ o que é consistente com resultados de estudos de ressonância magnética funcional que demonstraram a ativação de áreas compensatórias durante a realização de tarefas cognitivas.⁴¹⁻⁴³

No estudo de Bolla et al., os sujeitos fumavam em média há $4,8 \pm 3,1$ anos e foram classificados como usuários pesados aqueles que fumavam em média 93,9 baseado por semana ou 13,41 baseado por dia. Esse pode ser considerado um padrão de consumo muito pesado quando é comparado ao consumo de 'baseados' relatado para os diversos estudos, o que pode não refletir o padrão típico de uso da maioria dos usuários de maconha. Isto pode explicar, pelo menos em parte, os resultados positivos do referido estudo.

Aparentemente, os sujeitos avaliados no estudo conduzido por Lyon et al. se aproximam mais dos usuários de maconha relatados nos estudos citados no que se refere ao padrão de consumo. Porém, não foram encontradas diferenças em relação às FE no estudo conduzido com 54 pares de gêmeos discordantes para o uso de maconha. Havia se passado um período médio de 20 anos em que não faziam uso diário e ao menos um ano desde o último episódio de uso. Como apenas metade dos pares de gêmeos identificados participou do estudo, é possível que o estudo tenha sido influenciado por um viés de seleção, já que os indivíduos com funcionamento cognitivo comprometido poderiam encontrar maior dificuldade e estar menos motivados para participar do estudo. Alternativamente, este resultado pode indicar a ausência de efeitos do uso prolongado da maconha nas habilidades cognitivas destes usuários.

O prejuízo do funcionamento executivo em usuários de maconha parece mais evidente em observações clínicas; porém, os achados dos poucos estudos sistematizados ainda se mostram pouco consistentes. Além das diferentes limitações metodológicas previamente discutidas, é possível que, por se tratarem de déficits sutis, estes não se tornem evidentes quando do exame de pequenas amostras em condições laboratoriais. Ainda, grande parte dos estudos não teve como objetivo principal a avaliação do funcionamento executivo.

Conclusões

Nos estudos de efeito agudo, foram encontrados déficits no controle inibitório e no planejamento, parecendo haver uma relação entre dose ingerida e aumento de comportamentos impulsivos em sujeitos que faziam uso leve da maconha. Já nos estudos de efeito do uso crônico da maconha, os déficits encontrados dizem respeito à capacidade de abstração, formação de conceitos e flexibilidade mental. Apesar de controvérsias, déficits persistentes no funcionamento executivo parecem estar presentes ao menos em um subgrupo de usuários crônicos após 28 dias de abstinência.

Existem ainda muitas questões não respondidas a respeito dos efeitos do uso crônico da maconha e da reversibilidade ou não dos déficits. As dificuldades para responder a estas perguntas

estão ligadas à escassez de pesquisas, sobretudo a respeito do funcionamento executivo desse tipo de população, e às inúmeras diferenças entre os estudos existentes no que concerne ao tamanho da amostra, intensidade e duração do uso da droga, os testes neuropsicológicos utilizados e o período de abstinência. Além disso, nenhum dos estudos descritos avaliou todos os domínios das FE.

A proposta de estudos longitudinais avaliando a melhoria ou o declínio do funcionamento executivo em usuários de maconha seria especialmente elucidativa no que se refere às questões etiológicas no comportamento de drogadição.

Estudos futuros devem priorizar a avaliação das FE em seus diferentes aspectos, a partir de uma criteriosa seleção de testes padronizados para a comunidade em questão, utilizando desenhos de estudos mais apropriados assim como técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, que possam, por meio de uma convergência de achados, auxiliar na melhor compreensão das conseqüências deletérias do uso crônico da maconha e suas repercussões no tratamento.

Referências

- Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):547-52.
- Hall W, Pacula RL. *Cannabis use and dependence: public health and public policy*. Cambridge University Press; 2003.
- Galduroz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Trends in drug use among students in Brazil: analysis of four surveys in 1987, 1989, 1993 and 1997. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(4):523-31.
- Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. *I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país*. CEBRID: UNIFESP; 2002.
- Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) on humans. *Toxicol*. 2004;44(4):461-7.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychological Soc*. 2003;9(5):679-89.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352(9140):1611-6.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3a. edição. New York: Oxford University Press; 1995.
- Saboya E, Franco CA, Mattos P. Relationship among cognitive processes in executive functions. *J Bras Psiquiatr*. 2002;51(2):91-100.
- Goldberg E. *O cérebro executivo: lobos frontais e a mente civilizada*. Rio de Janeiro: Ed. Imago; 2002.
- Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swinson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(4):322-39.
- Kaplan H I, Saddock B J, Grebb J A. *Compêndio de Psiquiatria Clínica*. 7a edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
- Verdejo-García AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez-Garcia M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav*. 2005;30(1):89-101.
- Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, López-Torrecillas F, Pérez-García M. Impacto de los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias sobre la práctica clínica con drogodependientes. *Adicciones*. 2002;14(3):1-26.
- Verdejo-Garcia AJ, Rivas-Perez C, Lopez-Torrecillas F, Perez-Garcia M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav*. 2006;31(8):1373-82.
- Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):250-7.
- Pope HG Jr. Cannabis, cognition, and residual confounding. *JAMA*. 2002;287(9):1172-4.
- Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Giménez CO, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev*. 2004;14(1):1-41.
- Howieson DB, Lezak MD. The neuropsychological evaluation. In: Yudofsky SC, Hales RE. *Textbook of Neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatry Press; 1992.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(5):757-65.
- McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(7):1356-65.
- Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2296-303.
- Saboya E, Franco CA, Mattos P. Relationship among cognitive processes in executive functions. *J Bras Psiquiatr*. 2002;51(2):91-100.
- Maurin RK. Executive functioning in neuropsychiatric disorders: an overview. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999;4(1):2-4.
- Cohen MJ, Rickles WH Jr. Performance on a verbal learning task by subjects of heavy past marijuana usage. *Psychopharmacologia*. 1974;37(4):323-30.
- Solowij N. *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1998.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002;287(9):1123-31.
- Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275(7):521-7.
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909-15.
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(3):303-10.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337-43.
- Lyons MJ, Bar JL, Panizzon MS, Toomey R, Eisen S, Xian H, Tsuang MT. Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twin study. *Psychol Med*. 2004;34(7):1239-50.
- Jones RT. Cannabis tolerance and dependence. In: *Cannabis and health hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983.
- Maykut MD. Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(3):209-38.
- Spreen O, Strauss EA. *Compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press; 1991.
- Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):319-30.
- Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Silveri MC. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in nonaphasic brain damaged patients. *J Clin Neuropsychol*. 1981;3:53-63.

39. Ponto LL. Challenges of marijuana research. *Brain*. 2006;129 (Pt 5):1081-3.
40. Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*. 2006;129(Pt 5):1096-112.
41. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(3-4):239-47.
42. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2004;23(3):914-20.
43. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47(Suppl 1):3-13.