

# Neuropsicologia do uso crônico da maconha

Paulo J. Cunha

## Introdução

A maconha é a droga ilícita mais usada no Brasil (Carlini et al., 2002) e em muitos países do mundo (UNODCCP, 2000; Hall & Solowij, 1998). De acordo com a Organização das Nações Unidas para o Controle do Crime e das Drogas (UNODCCP), estima-se que, dentre os 180 milhões de consumidores de drogas ilícitas no mundo, nada menos que 144 milhões são usuários de maconha. No Brasil, segundo estudo realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre drogas psicotrópicas (CEBRID), há estimativa de que 3.249.000 pessoas já consumiram a droga, o equivalente a 6,9% da população nacional. Entre a população mais jovem, dos 18 a 24 anos de idade, 2,5% dos entrevistados relataram sintomas de dependência da maconha (Carlini et al., 2002), segundo os critérios do National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA, SAMHSA), o que pode ser preocupante, uma vez que esta faixa etária representa uma parcela da população economicamente ativa e que pode exercer influência negativa na sociedade.

Apesar da ampla utilização da droga e de seus efeitos nos sistemas celular, imunológico, respiratório, reprodutivo e psiquiátrico, pouco se tem divulgado e pesquisado a respeito dos efeitos crônicos nos usuários desta substância. Ademais, estudos mais antigos falharam em detectar alterações neuropsicológicas em dependentes de maconha, possivelmente levando a população a acreditar que a droga não estaria relacionada a maiores problemas no Sistema Nervoso Central (SNC) e funções cognitivas.

De fato, existe ainda um debate na literatura acerca do assunto. Enquanto alguns estudos sugerem que as alterações neuropsicológicas associadas à maconha seriam reversíveis e estariam relacionadas ao uso recente da droga (Pope et al., 2001), há estudos que observam a manutenção de alterações cognitivas após um período de abstinência (Bolla et al., 2002). Entretanto, há indícios eletrofisiológicos de que o uso da maconha está associado a problemas na resistência cerebrovascular. Um usuário de maconha de 18-30 anos, por exemplo, tende a apresentar uma perfusão cerebral semelhante à de um controle normal idoso, de 60 anos de idade (Bolla & Cadet, 2002). Estes achados indicam que os usuários crônicos de maconha podem estar em situação de risco aumentado para derrame (acidente vascular cerebral, AVC).

Embora algumas pesquisas possam realmente ter falhado na detecção de alterações neuropsicológicas em usuários de maconha, é provável que tenham ocorrido problemas metodológicos (Xavier et al., 2001; Carlin & O'Malley, 1996), ou que tenham sido realizados há muito tempo, por exemplo na década de 70, época em que a maconha ainda continha uma concentração menor de THC ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol), que é o principal componente psicoativo da droga (WHO, 1997). Com as modificações genéticas mais recentes, é provável que os efeitos tenham aparecido com maior evidência do que nas pesquisas anteriores, tornando a maconha uma droga com potencial de abuso maior do que a encontrada há décadas atrás (Bolla et al., 2005). Além disso, os avanços mais recentes nas técnicas de exame cerebral, que possibilitaram a visualização não só da estrutura (ex: Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética), como também do funcionamento do SNC (ex: PET, SPECT e fMRI), permitiram a detecção de alterações mais sutis em usuários. Informações sobre o funcionamento cognitivo e neuropsicológico podem ser úteis para o clínico, uma vez que determinados déficits podem tornar o indivíduo mais propenso à dependência da substância ou mais resistente ao tratamento (Rogers & Robbins, 2001, Bolla et al., 2005). Além disso, com o uso disseminado droga, parece relevante saber os reais riscos a que os usuários desta substância estão expostos, uma vez que muitos indivíduos ainda concebem a maconha como uma droga benigna, conceito que parece merecer uma revisão e modificação efetiva (Bolla et al., 2005).

O objetivo deste capítulo é revisar a literatura em busca das pesquisas mais recentes sobre os efeitos neurocognitivos do uso da maconha, assim como fornecer informações cientificamente orientadas, que possam servir de base para o delineamento de serviços de tratamento e prevenção ao uso crônico da droga.

## Efeitos crônicos da maconha nas funções neuropsicológicas

O THC atua principalmente nos receptores canabinóides denominados CB1, que se localizam predominantemente em regiões do hipocampo, amígdala e córtex cerebral (Iversen, 2003). Os efeitos agudos do THC incluem prejuízos psicomotores, alterações de memória, atenção, estimulação do apetite, além dos efeitos analgésicos e antieméticos (alívio de náuseas). Uma proporção dos usuários regulares de cannabis desenvolve tolerância (necessidade de maiores quantidades para obtenção do mesmo efeito) e dependência à droga, caracterizada por incapacidade de controlar ou impedir o uso da substância (Iversen, 2003, Hall & Solowij, 1998). Há indícios de que filhos expostos a cannabis na vida intra-uterina possuam maiores chances de apresentarem problemas no desenvolvimento neuropsicomotor. Quando inalada pela mãe, a maconha chega ao feto através do cordão umbilical. Após ampla revisão da literatura, Fried &

Smith (2001) sugeriram a presença de alterações neuropsicológicas do desenvolvimento de crianças expostas ao THC durante a gestação, principalmente após o terceiro ano de idade. Embora não tenham sido encontrados prejuízos intelectuais, ou seja, no nível de quociente intelectual (QI), crianças expostas à maconha no útero materno apresentaram maiores problemas em tarefas relacionadas à capacidade de abstração, atenção, impulsividade e flexibilidade cognitiva, que fazem parte das funções executivas e que são exercidas predominantemente pelo córtex pré-frontal (CPF) do cérebro (Fried & Smith, 2001).

Quanto aos efeitos em usuários crônicos de maconha, a literatura recente tem evidenciado resultados semelhantes. Em geral, os estudos mostram alterações em funções associadas diretamente ou indiretamente ao CPF, como atenção, memória e funções executivas (Solowij et al., 2002).

Pope et al. (2001) avaliaram 180 indivíduos, sendo 63 usuários atuais pesados de maconha, 45 ex-usuários e 72 controles, através de testes cognitivos que mediam a capacidade de atenção, memória verbal, aprendizagem, fluência verbal, memória viso-espacial e funções executivas. Foram observados déficits de memória e aprendizagem, no teste de reprodução verbal de uma lista de 12 palavras (Buschke Selective Reminding Test), nos usuários que se encontravam com até uma semana de abstinência. Embora os autores não tenham encontrado correlação do tempo de uso com as alterações cognitivas, constatou-se associação da concentração de THC detectada na urina dos usuários com as alterações neuropsicológicas, sugerindo que quanto maior o uso recente da droga, piores os déficits encontrados em memória e aprendizagem.

Em outro estudo, Bolla et al. (2002) observaram a presença de déficits de memória, funções executivas, velocidade psicomotora e destreza manual, possivelmente relacionados a alterações em regiões do CPF dos usuários da substância. Além disso, foi encontrada correlação da quantidade de baseados (cigarros de maconha) fumados na semana e a piora do desempenho neuropsicológico, indicando forte evidência do papel importante da droga na produção destes sintomas. Outra pesquisa, que utilizou teste neuropsicológico clássico (teste de Stroop) e exame de neuroimagem funcional (PET150), revelou diferenças no modo como os usuários tendem a processar as informações cognitivas. Abusadores de maconha ativaram regiões do CPF e dos hipocampus de forma anormal durante a execução da tarefa, representando possivelmente um mecanismo compensatório cerebral devido à ação da cannabis no SNC (Eldreth et al., 2004). De acordo com os autores, prejuízos no processamento de informações e CPF estariam associados a problemas nas funções executivas, importantes para a resolução de problemas.

Mais recentemente, o grupo de Baltimore avaliou mais 11 usuários de maconha e os comparou a 11 não usuários, em um teste novo de tomada de decisões (Iowa Gambling Task) e através de exame de neuroimagem (PET) cerebral (Bolla et al., 2005). Os pesquisadores observaram que os usuários pesados da droga apresentaram ativação anormal de regiões específicas do cérebro, principalmente cerebelo e CPF, associada a falhas na capacidade de tomada de decisões (incluindo sensibilidade exacerbada aos efeitos imediatos da maconha, como ficar "chapado"), o que tornaria estes indivíduos mais propensos ao abuso da droga e resistentes ao tratamento.

Uso crônico de maconha, prejuízos intelectuais (QI) e repercussão negativa na aderência ao tratamento

Embora o assunto ainda se mantenha em discussão na literatura, há evidências fortes de que exista uma associação entre o uso de cannabis e pior desempenho em testes envolvendo o nível de inteligência geral (QI). Fried et al. (2002) avaliaram dados de um estudo de seguimento de indivíduos desde o nascimento, para examinar o impacto da maconha no quociente de inteligência (QI). Quanto aos resultados, observaram que o uso recente de maconha esteve correlacionado com declínio no nível de QI ao longo da faixa etária estudada, ou seja, dos 9-12 anos até os 17-20 anos de idade, mas somente para os usuários pesados da droga (ao menos cinco baseados por semana).

A pesquisa realizada por Pope et al. (2003), que avaliou 122 usuários de maconha e 87 sujeitos-controle, observou rebaixamento do QI verbal de usuários da droga de início precoce (antes dos 17 anos) e início tardio (aos 17 anos ou posteriormente), mas não chegou a uma conclusão quanto à causalidade destas alterações (Pope et al., 2003).

Independente da causalidade, é fato que a presença de déficits neuropsicológicos e na capacidade intelectual podem repercutir negativamente na vida dos indivíduos usuários da maconha, incluindo a vida escolar (Fergusson et al., 2003). Além dos prejuízos na escola, alterações nas funções cognitivas podem influenciar negativamente em vários aspectos do tratamento e tornar o processo de abstinência ainda mais difícil (Rogers & Robbins, 2001, Bolla et al., 2005).

Aharonovich et al. (2004) estudaram 18 pacientes dependentes de maconha, que foram avaliados através de uma bateria de avaliação neuropsicológica e submetidos a tratamento baseado na terapia cognitivo-comportamental (TCC), com ênfase em prevenção a recaída e entrevista motivacional (EM). Após 13 sessões de tratamento, os pesquisadores observaram que os pacientes que completaram o tratamento apresentavam maior preservação das funções cognitivas desde o início do processo de acompanhamento, evidenciando que determinadas habilidades neuropsicológicas (ex: funções executivas) são importantes para a aderência, aprendizagem de

estratégias e para a geração de alternativas em relação ao uso da maconha, ao longo do processo de recuperação.

Existe recuperação das alterações após período de abstinência?

Conforme exposto anteriormente, os estudos mais recentes mostram alterações cognitivas relacionadas ao uso da maconha, mas a recuperação destes déficits ainda é assunto de debate na literatura. Poucas pesquisas estudaram os dependentes de maconha após período mais prolongado de abstinência (Bolla et al., 2002), mais precisamente dois estudos bem controlados. O primeiro, conduzido por Pope et al. (2001), que avaliou usuários pesados de maconha desde o início da abstinência, não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre o desempenho de usuários pesados de cannabis e os que não eram usuários pesados, após o período de um mês (28 dias) de abstinência à droga. Com estes dados, os pesquisadores sugeriram que as alterações causadas pela maconha durariam uma semana, e que o período de um mês seria suficiente para que ocorresse a reversibilidade dos déficits encontrados inicialmente. Entretanto, houve várias limitações neste estudo, que devem ser mencionadas. A primeira corresponde ao teste de memória (Buschke Selective Reminding Test) utilizado, que foi repetido em várias sessões de avaliações (dias 0, 1, 7 e 28 de abstinência). De acordo com a literatura, a repetição do mesmo instrumento tende a gerar um efeito de aprendizagem, culminando no "feito de teto" (ceiling effect) que poderia explicar a inexistência de diferenças estatisticamente significantes após um mês de abstinência (4ª repetição do instrumento). Além disso, deve-se considerar o fato de que o estudo de Pope et al. (2001) avaliou, em seu grupo controle, pessoas que haviam usado maconha, de uma a cinquenta vezes na vida. Entretanto, a literatura mostra que uma única exposição à droga pode ser suficiente para a modificação da plasticidade neural em regiões hipocâmpais e em núcleo accumbens, responsáveis pelos sistemas de memória, aprendizagem e sistema de recompensa.

Já o outro estudo que avaliou usuários de maconha, conduzido por Bolla et al. (2002), detectou alterações em memória visual, memória verbal, funcionamento executivo, velocidade psicomotora e destreza manual em usuários da droga, mesmo após 28 dias de abstinência. Os déficits não estiveram relacionados à duração do uso, mas à quantidade de baseados consumidos durante a semana. Quanto maior o número de baseados, piores as alterações encontradas nos usuários de maconha. Estes dados são corroborados pelos achados de Eldreth et al. (2004), que observou a manutenção de alterações funcionais cerebrais em usuários de maconha com 25 dias de abstinência à droga.

Ainda assim, acredita-se que faltam estudos mais amplos e bem controlados, que envolvam a utilização de técnicas de neuroimagem, para melhorar o entendimento das repercussões cognitivas do uso crônico da maconha e sua possível recuperação ao longo do processo de abstinência (Rogers & Robbins, 2001).

#### Conclusões

As pesquisas mais recentes têm demonstrado alterações no funcionamento cerebral e neuropsicológico dos usuários crônicos de maconha, mais especificamente em atenção, memória, aprendizagem, funções executivas, tomada de decisões, funcionamento intelectual e funções psicomotoras, mesmo após um mês de abstinência. Problemas no funcionamento neuropsicológico, especialmente das funções executivas, mediadas pelas regiões pré-frontais do cérebro, podem influenciar negativamente na motivação para o tratamento e aderência ao programa de recuperação, aumentando as chances de recaída. Apesar dos avanços alcançados, são necessárias mais pesquisas em neuropsicologia, que possam auxiliar na melhor compreensão das conseqüências deletérias do uso crônico da cannabis e suas repercussões no tratamento.

Agradecimentos: Ao National Institute on Drug Abuse (NIDA), College on Problems of Drug Dependence (CPDD) e World Health Organization (WHO), pelo International Fellowship concedido.. À neuropsicóloga Sandra Lie Ribeiro do Valle, do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), pela leitura cuidadosa e valiosas sugestões na redação deste manuscrito.

#### Referências Bibliográficas

- . Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Nappo AS. I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), 2002.
- . United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). World Drug Report. New York: UNODCCP, 2000.
- . Hall W, Solowij. Adverse Effects of cannabis. Lancet 352, 1611-16, 1998.
- . Bolla KI, Cadet JL. Exogenous Acquired Metabolic Disorders of the Nervous System: Toxins and Illicit Drugs (Chapter 39). In Goetz CG. Textbook of Clinical Neurology, 2nd Edition. Pennsylvania: Saunders, 839-872, 2002.
- . Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Ann NY Acad Sci 939, 413-415, 2001.
- . Silveira DX, Silveira EDX, Rossi T. Avaliação Neuropsicológica. In Seibel & Toscano Jr (Eds.).

- Dependência de Drogas. São Paulo: Editora Atheneu, 269-282, 2001.
- . Carlin AS, O'Malley S. Neuropsychological Consequences of Drug Abuse. In Grant I, Adams KM, editors. Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders. New York: Oxford University Press; 1996. p. 486-503.
  - . World Health Organization (WHO), 1997. Program on Substance Abuse Cannabis: A Health Perspective and Research Agenda, Geneva.
  - . Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 26, 480- 492, 2005.
  - . Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 126, 1252-1270, 2003.
  - . Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology* 23, 1-11, 2001.
  - . 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* 287, 1123-1131, 2002.
  - . Pope Jr HJ, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users. *Arch Gen Psychiatry* 58, 909-915, 2001.
  - . Bolla KI, Brown K, Eldreth K, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59, 1337-1343, 2002.
  - . Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 23, 914- 920, 2004.
  - . Fried P, Watkinson B, James D, Gray R. Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *CMAJ* 166(7), 887-91, 2002.
  - . Pope HG, 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 Alc Depend* 69, 303-310, 2003.
  - . Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction* 98, 1681-1692, 2003.
  - . Rogers RD & Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology* 11, 250-257, 2001.
  - . Aharonovich E, Brooks A, Hasin D, Nunes E. Cognitive Functioning & MET + CBT Treatment Outcome in Marijuana Users. *The College on Problems of Drug Dependence (CPDD)*, San Juan, 2004.
  - . Mato S, Chevaleyre V, Robbe D, Pazos A, Castillo PE, Manzoni OJ. A single in vivo exposure to 9THC blocks endocannabinoid-mediated synaptic plasticity. *Nature Neuroscience* 7, 585-586, 2004.