

Artigo de revisão:

Título do artigo

Efeitos do uso da maconha nas funções cognitivas: revisão da literatura

Autores

Maria Alice F. P. Novaes, Paulo J. Cunha, Flávia Jungerman, Suely L.S. Nassif, Marcos B. Ferraz, Ronaldo R. Laranjeira

Introdução

A maconha é uma das drogas ilícitas mais consumida no Brasil. De acordo com um levantamento domiciliar feito na cidade de São Paulo por Galduróz et al, 1999¹ Centro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), a maconha foi a droga que teve maior freqüência de uso na vida, para jovens maiores de 12 anos, seguida de longe pelos solventes e pela cocaína.

Galduróz et al² compararam os quatro levantamentos realizados pelo CEBRID no Brasil em 1987, 1989, 1993 e 1997 em 10 capitais brasileiras, e concluíram que o uso freqüente da maconha, classificado como uso de seis vezes ou mais no mês, e o uso pesado, vinte vezes ou mais no mês, cresceu de maneira estatisticamente significativa. No levantamento de 1997, um dado importante é que pela primeira vez em 10 anos, a maconha ultrapassou os solventes como droga de maior uso na vida, mesmo que isso tenha ocorrido apenas em uma das capitais pesquisadas, Porto Alegre. Nas demais capitais, embora a maconha apareça na

segunda ou terceira posição, houve aumento na tendência de uso na vida, e esta unanimidade de crescimento em todas as 10 capitais, só foi observada para esta droga.

Os dados de outros países confirmam esta tendência. A maconha é a droga mais amplamente utilizada nos Estados Unidos. Segundo a *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*³ que realizou pesquisa domiciliar em todo o território americano durante o ano de 2000 (National Household Survey) o uso da maconha entre os adultos jovens vem crescendo de maneira regular nos últimos três anos. Durante o ano de 2000, cerca de 11 milhões de americanos maiores de 12 anos, usaram maconha pelo menos uma vez por dia.

Estes dados estatísticos parecem sugerir que a disponibilidade da maconha esteja crescendo junto aos jovens e que estes vem utilizando esta droga como uma substância relativamente inócua a saúde. Dentro deste panorama, é possível observar o aparecimento de diversos trabalhos científicos evidenciando os possíveis efeitos adversos da maconha no funcionamento cognitivo, seja no momento agudo de uso da droga ou de forma mais complexa, como resultado do uso crônico e pesado na vida.

Maconha: formas de uso e modificações genéticas da planta

A maconha é uma mistura de folhas e flores verdes ou secas de uma planta chamada *Cannabis sativa*. Existem mais de 200 termos ou gírias para maconha,

incluindo "baseado" ou "erva" . Ela é normalmente fumada como um cigarro ou em um cachimbo especial. Atualmente a maconha vem sendo consumida também de maneira "mesclada", combinada com outras drogas, como o crack e cocaína. Alguns usuários também misturam a maconha com comida ou fazem chá de suas folhas.

O princípio ativo da maconha é o THC (delta-9-tetrahydrocannabinol). A quantidade de THC em uma dose pode variar intensamente de acordo com a procedência da droga e a forma como é consumida. De acordo com Ashton CH (2001)⁴, nos últimos 20 anos, a sofisticação do cultivo da maconha com técnicas hidropônicas tem aumentado muito a potência de todos os derivados da Cannabis. Nos anos 60 e 70 um cigarro comum de maconha continha cerca de 10 mg de THC, atualmente um baseado feito de *skankweed* ou *netherweed* (sub-espécies de *Cannabis Sativa*) pode conter cerca de 150 mg de THC, chegando até a 300 mg, se utilizado o óleo de hashish. Assim, o usuário contemporâneo de maconha na forma fumada, pode estar exposto a doses cerca de 15 vezes mais fortes de THC que os jovens dos anos 60 e 70.

Este fato pode ser bastante relevante se considerarmos que os efeitos do THC no cérebro variam de acordo com a dose consumida, e que grande parte dos estudos com maconha foram realizados na década de 70, utilizando doses de 5 a 25 mg de THC, o que torna obsoleto muito do que se acreditou sobre os riscos e conseqüências da maconha (Gold⁵ 1991).

Padrões de Uso e Critérios Diagnósticos:

De acordo com Wayne⁶ H (1998), a maior parte dos usuários de maconha tem um padrão de uso intermitente e de tempo limitado, uma grande parte interrompe o consumo por volta dos 20 anos, mas uma parcela significativa desenvolve padrão de uso diário durante anos. Nos Estados Unidos e na Austrália, cerca de 10% das pessoas que experimentam maconha tornam-se usuários diários, e outros 20% a 30% usam a droga semanalmente.

Um dos critérios importantes para se determinar o padrão de consumo é o conceito de dependência desenvolvido por Griffith Edwards⁷ (1991). Segundo este autor, o conceito de dependência engloba um padrão de "comportamento aprendido", que evolui progressivamente em um continuum, onde se verifica um conjunto de sinais e sintomas que podem variar de intensidade. Nem todos os elementos estão presentes em todos os casos, mas o quadro deve ser suficientemente regular e coerente para permitir seu reconhecimento clínico.

Colocar em seqüência os critérios de Edward (tirar a tabela e incluir também os critérios do DSM-IV)

Quadro 1. Critérios diagnósticos da dependência de substâncias psicoativas

Os principais sinais e sintomas são:

- a) **Compulsão pelo consumo:** desejo incontrolável de consumir uma substância. O indivíduo imagina-se incapaz de colocar barreiras a tal desejo e sempre acaba consumindo;
- b) **Tolerância acentuada:** necessidade de quantidades

nitidamente maiores de substância a fim de atingir o efeito desejado, ou efeito acentuadamente diminuído com o uso continuado da mesma quantidade;

- c) **Síndrome de Abstinência:** sinais e sintomas de abstinência aumentando de freqüência e gravidade;
- d) **Alívio da abstinência pelo aumento do consumo:** verifica-se o consumo da substância visando ao alívio dos sintomas de abstinência, o indivíduo aprende a detectar os intervalos que separam a manifestação de tais sintomas, passando a consumir a substância preventivamente, a fim de evitá-los.
- e) **Estreitamento do Repertório:** observa-se o abandono ou a redução de atividades importantes devido ao uso da substância que adquire um grau de hierarquia superior às outras atividades e necessidades de sua vida, colocando em risco muitas áreas como família, trabalho, saúde física e mental;
- f) **Saliência do uso da substância:** o consumo da substância torna-se prioridade e muito tempo é gasto com atividades necessárias para obter a droga, utilizá-la ou recuperar-se de seu efeito;
- g) **Reinstalação da síndrome de dependência:** reinstalação rápida do comportamento de uso abusivo e compulsivo após longo período de abstinência.

Critérios do DSM-IV (Paulo irá colocar)

Nos estudos neuropsicológicos correlaciona-se a frequência de uso na vida, número de baseados, e a idade de início (Artigo do Pope)

Colocar na discussão - A classificação dos usuários pesados e leves de maconha é muitas vezes uma tarefa difícil, já que estes podem ser agrupados segundo a frequência ou duração de uso.

A maconha no Sistema Nervoso Central

Segundo Wilson R⁸ (2002), dois subtipos de receptores canabinoides (CB1 e CB2) foram identificados até a presente data. Novas descobertas sugerem a existência de um terceiro receptor (“CB3”) que seria sensível a estimulação da anandamida, mas que não seria ativado pelo THC. Sabe-se que o THC não é uma substância encontrada naturalmente no cérebro, e a existência de um receptor canabinoide implica na existência de uma substância endógena semelhante ao THC, que demonstrou-se anandamida. O receptor CB1 pode ser encontrado em altas concentrações no hipocampo, cortex pré frontal, cerebelo e gânglios basais, o que estaria relacionado com os efeitos do THC na memória e cognição (Iversen, 2000⁹). Uma vez acoplado ao seu receptor, o THC desencadeia uma série de reações celulares, estimulando estas áreas do cérebro e provocando as sensações que os usuários qualificam como prazerosas.

Falar sobre morte neuronal e apoptose - Artigo Veronica Campbell

Maconha e Funções Cognitivas

A cognição se refere a habilidade de pensar. O processo cognitivo inclui desde a percepção visual, auditiva e tátil de todos os elementos que nos cercam, a atenção sustentada a determinada tarefa, a memória, julgamento, capacidade de resolver problemas e funções executivas (estabelecimento de objetivos, capacidade de planejamento, iniciativa, controle dos impulsos, monitoramento, avaliação, flexibilidade mental).

Os problemas cognitivos são muito comuns nos indivíduos acometidos por lesões neurológicas, quer seja por trauma, doença vascular, infecciosa, dependendo da localização e da severidade da lesão (Lezak¹⁰, 1995). De forma semelhante, a exposição do cérebro à agentes químicos neurotóxicos, como as drogas psicoativas, também afeta o funcionamento cognitivo dos indivíduos.

Nos últimos anos, pesquisadores (Pope¹¹, 2001; Solowij¹², 2002) tem buscado elucidar quais são os efeitos neuropsicológicos decorrentes do uso pesado ou prolongado da maconha. A literatura tem se mostrado dividida, no que diz respeito a existência de possíveis resíduos neuropsicológicos, isto é, se a deterioração do funcionamento cognitivo persiste mesmo depois de passado o período de intoxicação aguda da droga.

Apesar de existirem diferenças quanto aos achados sobre os efeitos cognitivos depois de longo período de uso da droga, parece existir consenso em relação aos efeitos agudos da maconha, seja no âmbito fisiológico ou psicológico. De acordo

com Bolla¹³ (2002) existe uma associação entre dose de maconha e os défices neurocognitivos, no sentido que quanto maior o número de cigarros de maconha fumados por semana, pior a performance cognitiva nos teste de memória, funções executivas, velocidade psicomotora e destreza manual.

Vários autores (Miller and Cornett¹⁴ 1978; Heishman et al.¹⁵ 1997) encontraram défices de memória imediata e tardia. A relativa consistência dos achados em relação aos défices de memória, tem dado espaço para especulações sobre outros défices cognitivos induzidos pelo uso prolongado da maconha.

Hart et al.¹⁶ (2001), que realizou um estudo duplo cego em condições experimentais para avaliar a performance cognitiva complexa após o uso agudo da maconha, aponta que os efeitos da intoxicação aguda do THC envolvem o aumento da frequência cardíaca, dificuldades para inibir respostas apropriadas e a lentificação global da performance cognitiva. Estes autores não observaram efeitos importantes na performance cognitiva de tarefas complexas nos usuários antigos de maconha, o que sugere que os usuários de longa data tenham adquirido tolerância ou que os testes utilizados neste estudo não tenham sido suficientemente sensíveis a detecção de sutilezas na performance cognitiva.

Outros estudos mais recentes (O'Leary et al.¹⁷. 2002) investigaram os efeitos agudos da maconha na cognição e perfusão cerebral por meio de PET scan. Observou-se que os indivíduos que fumaram cigarros de maconha antes do exame, diferentemente dos que fumaram cigarros placebo, tiveram aumento da

freqüência cardíaca, pressão arterial e do fluxo cerebral nas regiões paralímbicas, lobo frontal mesial e orbial, insula e cerebelo. Ao mesmo tempo, também houve diminuição do fluxo cerebral nas regiões auditivas do lobo temporal, cortex visual e nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções atencionais (lobo parietal, frontal e tálamo). Essa diminuição do fluxo cerebral em algumas regiões pode ser a justificativa a nível neuronal para as alterações perceptivas e cognitivas que ocorrem na fase aguda de intoxicação.

Solowij N.¹⁸ (1998) identificou que o THC modifica a maneira pela qual as informações são processadas no hipocampo. O hipocampo é uma estrutura do sistema límbico cerebral, crucial para o funcionamento normal de funções como a memória, aprendizagem, além da integração das experiências sensoriais com as emoções e o comportamentos. A ativação dos neurônios do hipocampo pode ser diminuída pelo THC e o processamento de informações pode ser alterado dependendo da freqüência e intensidade de uso da maconha.

Recentemente, Solowij e colaboradores¹⁹ reportaram uma variedade de défices neuropsicológicos em usuários de longo prazo, testados numa mediana de 17 horas depois último uso informado de maconha. Este estudo multicentro, conduzido em 5 diferentes cidades dos Estados Unidos, entre 1997 e 2000, avaliou 102 usuários diários de maconha e comparou-os com 33 controles, não usuários. Dentre os 9 testes neuropsicológicos aplicados, os usuários pesados demonstraram resultados inferiores naqueles que avaliavam memória e atenção. Estes resultados persistiram depois do período de intoxicação e foram piores de

acordo com o aumento de anos de uso regular, confirmando que o uso prolongado de maconha desencadeia problemas cognitivos e que estes pioram de acordo com o tempo de uso.

Pope e Yurgelun-Todd²⁰ (1996) encontraram défices de memória e flexibilidade mental, em 65 usuários pesados, quando comparados com 64 fumantes não freqüentes, depois de 1 dia de abstinência da maconha. Fletcher et al²¹ (1996) também encontraram diferenças significativas entre 17 usuários pesados e 30 não usuários, nas funções mnésticas de curto prazo (lista de palavras) e nas tarefas de atenção seletiva e dividida depois de 72 horas de abstinência. Um outro grupo (Struve et al.²² 1999) encontrou anormalidades eletroencefalográficas nos usuários crônicos depois de 24 horas de abstinência, mas em outro estudo, não observou alterações significativas nas respostas auditivas ou visuais em potenciais evocados P300, com usuários de maconha depois de terem controlado as variáveis confundidoras²³.

Um dos mais recentes e controlados trabalhos nesta área foi conduzido por Pope et al.²⁴ 2001. Foram estudados indivíduos entre 30 e 55 anos, divididos em 3 grupos: Grupo I, com 63 usuários pesados atuais, que fumaram maconha mais de 5000 vezes na vida e que estavam fumando diariamente na entrada no estudo; Grupo II, com 45 ex usuários pesados, que também fumaram mais de 5000 vezes, mas usaram maconha menos de 13 vezes nos últimos 3 meses; e Grupo III, controle com 72 indivíduos que fumaram menos de 50 vezes em toda a vida. Todos os indivíduos passaram por um período de abstinência de 28 dias, avaliado

por exame de urina, enquanto foram realizadas as testagens do estudo. Nos dias 0, 1, 7 e 28 foi aplicada uma bateria de avaliação neuropsicológica para avaliar as seguintes funções: capacidade intelectual, abstração, sustentação da atenção, fluência verbal e capacidade de armazenamento e recuperação de novas informações verbais e viso espaciais.

Neste estudo que avaliou a função cognitiva entre usuários crônicos e pesados, foi possível encontrar déficits de memória, avaliado pelo teste de listas de palavras, detectáveis até 7 dias depois da interrupção do uso da droga. Este resultado esteve associado com a concentração de THC medida na urina dos usuários no momento da entrada no estudo. Entretanto, depois de 28 dias de abstinência, não foram observadas diferenças expressivas e significantes em relação aos controles, no que diz respeito aos resultados dos 10 testes neuropsicológicos utilizados. Segundo Pope e seus colegas, os seus achados são congruentes com estudos anteriores que mostram que os déficits neuropsicológicos só podem ser observados nos primeiros dias depois da interrupção do uso da maconha.

Dentro deste controverso panorama, Rogers e Robbins, 2001, tentaram apontar quais seriam as dificuldades teóricas e metodológicas para se estudar os défices neurocognitivos associados ao uso crônico de drogas. Segundo os autores um dos primeiros problemas é identificar a etiologia dos défices neurocognitivos. Se eles seriam resultado de mudanças cumulativas no funcionamento dos neurotransmissores após o abuso prolongado de substâncias tóxicas, ou se são resultado de anormalidades pré existentes no funcionamento neuropsicológico.

Outros obstáculos ainda apontados pelos autores dizem respeito ao controle de situações e variáveis como: a) o tempo entre o último uso da droga e as medidas de avaliação cognitivas; b) a identificação e o controle das outras drogas abusadas; c) a elevada taxa de co-morbididades psiquiátricas desta população comprometendo a interpretação de resultados e dificultado a comparação com um grupo controle; d) a diversidade de desenhos metodológicos dificultando estudos de revisão sistemática.

Levando-se em conta todas estes obstáculos, não se tem conhecimento de uma publicação que tenha conseguido controlar todas as variáveis simultaneamente e vencer os desafios da ciência. De qualquer modo, os pesquisadores atuais parecem estar atentos a estas limitações e continuam participando da discussão com importantes contribuições.

Conclusões

O uso da maconha é muito difundido no Brasil e no mundo. Entretanto, pouco se sabe sobre as conseqüências deste problema em longo prazo. Alterações neuronais e déficits neuropsicológicos têm sido encontrados nos abusadores e/ou dependentes desta substância, e há indícios de que os problemas cognitivos persistam por pelo menos um mês após a cessação do uso da droga. Há a necessidade de maiores estudos, que possam esclarecer a magnitude dos déficits cognitivos, impacto na vida social e a possível recuperação das funções neuropsicológicas ao longo da abstinência.

-
- ¹ Galduróz JCF, Noto AN, Carlini EA. V Levantamento sobre uso de drogas entre estudantes de 1º. e 2º. graus em 10 capitais brasileiras. 1999.
- ² Galduróz JCF, Noto AN, Carlini EA. IV Levantamento sobre uso de drogas entre estudantes de 1º. e 2º. graus em 10 capitais brasileiras. 1997:96
- ³ <http://www.drugabuse.gov/DrugPages/Stats.html>
- ⁴ Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British J Psych* (2001), 178:101-106
- ⁵ Gold M. S. (1991) Marijuana. In *Comprehensive Handbook of Alcohol and Drug Addiction* (eds) Miller NS: 353-376. New York: Marcel Decker
- ⁶ Wayne H, Solowij N. Adverse Effects of cannabis. 1998 *Lancet*. Vol 352 (nov): 1611-6
- ⁷ Edwards G, Marshall EJ, Cook CCH. O tratamento do alcoolismo. 1999 (eds) A síndrome da dependência do álcool: 42. Editora ArtMed. 3ª. edição.
- ⁸ Wilson RI, Roger RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002; 296:678-682.
- ⁹ Iversen LL. *The Science of Marijuana*. Oxford Univ. Press, New York, 2000, p:36.
- ¹⁰ Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press 1995 (3rd. edition)
- ¹¹ Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 909-915.
- ¹² Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002, 287:1123-1131
- ¹³ Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. 2002 *Neurology* 59 Nov: 1337-43
- ¹⁴ Miller LL, Cornett TL. Marijuana dose effects on pulse rate, subjective estimates of intoxication, free recall and recognition memory. 1978, *Pharmacol Biochem Behav* 9:573-7
- ¹⁵ Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. Comparative Effects of alcohol and marijuana on mood, memory and performance. 1997, *Pharmacol Biochem Behav* 58:93-101
- ¹⁶ Hart CL, Gorp W, Haney M, Foltin R, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001, vol 25(5):757-65.
- ¹⁷ O'Leary DS, Block RI, Koeppe BS at al. Effects of smoking marijuana on the brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2001, vol 26(6):802-16.
- ¹⁸ Solowij N. *Cannabis and Cognitive Functioning*. 1998. Cambridge Univ. Press
- ¹⁹ Solowij N, Stephens RS, Rofman RA et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 202; 287:1123-1131
- ²⁰ Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996; 275: 521-527
- ²¹ Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, Morris R, Krauskopf D, Statz P. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1051-1057
- ²² Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G, Leavitt J, Manno JE, Manno BR. Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use. 1999; 56:167-179
- ²³ Patrick G. Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Geald MJ, Manno JE. Early and middle latency evoked potentials in medically and psychiatrically normal marijuana users. *Clin Electroencephalogr*. 1997; 28:26-31
- ²⁴ Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. 2001 *Arch Gen Psychiatry* vol 58: 909-15