

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS HUMANAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA COGNITIVA

JONAS CAIO COSTA PORFIRIO

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE O USO MODERADO DE *CANNABIS* E AS
FUNÇÕES EXECUTIVAS?**

Recife

2019

JONAS CAIO COSTA PORFIRIO

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE O USO MODERADO DE *CANNABIS* E AS
FUNÇÕES EXECUTIVAS?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Psicologia Cognitiva- UFPE como requisito para a
obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Psicologia Cognitiva

Orientadora: Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Maria do Carmo de Paiva, CRB4-1291

P835e Porfírio, Jonas Caio Costa.
Existe relação entre o uso moderado de cannabis e as funções executivas?
/ Jonas Caio Costa Porfírio. – 2019.
90 f. : il.; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CFCH.
Programa de Pós-Graduação em Psicologia Cognitiva, Recife, 2019.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Psicologia cognitiva. 2. Neuropsicologia. 3. Funções executivas (Neuropsicologia). 4. Maconha. I. Nogueira, Renata Maria Toscano Barreto Lyra (Orientadora). II. Título.

153 CDD (22. ed.)

UFPE (BCFCH2020-021)

JONAS CAIO COSTA PORFÍRIO

**EXISTE UMA RELAÇÃO ENTRE USO DE CANNABIS E AS FUNÇÕES
EXECUTIVAS?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Psicologia Cognitiva da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psicologia Cognitiva.

Aprovado em: 22/02/20019

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Aline Mendes Lacerda (Examinadora Externa)
Faculdade Boa Viagem

Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. José Maurício Haas Bueno (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer minha orientadora, Dr. Renata Toscano, por todo o suporte emocional na hora em que precisei, conselhos em vários momentos, paciência, orientações metodológicas e teóricas e por me dar a liberdade de explorar um tema que realmente despertava meu interesse.

À minha vó, Maria Helena, e minha mãe e meu pai, Jaci Costa e Jonatas Porfirio, por todo o apoio emocional e material que me permitiram fazer graduação em psicologia e estudar no Programa de Pós-graduação em Psicologia Cognitiva.

A toda minha família pela ajuda e torcida.

A todos os integrantes do Laboratório de Neurociência Cognitiva, especialmente Nórthon Ferreira, Isabela Schuler e Larissa Coelho.

Aos novos amigos feitos em Recife nesses dois anos: Henrique Freitas, Maurício da Silva e Romero Maia.

A todos os velhos amigos de Alagoas, especialmente Fernando Leitão, Thiago Calheiros e Artur Guilherme, que são fundamentais para as nossas conquistas e vitórias.

Aos amigos de Alagoas feitos na psicologia: Amanda Vrijdags, Márcio Braga, Emmanuel Cordeiro e Germano Esteves.

Aos amigos da Psicologia Cognitiva, especialmente Alisson Valença e Stefânio Amaral, além de todos os colegas de turma do programa de Pós-graduação em Psicologia Cognitiva.

A todos os funcionários do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Cognitiva, especialmente Timóteo Leitão, pela paciência e ajuda em momentos importantes.

Ao CNPQ pela concessão de bolsa durante esses dois anos de mestrado.

RESUMO

A *cannabis* é a droga ilícita mais consumida no planeta e o seu componente principal é o THC. Tendo em vista o grande número de usuários mundialmente, tem crescido a preocupação sob os possíveis efeitos adversos à saúde humana. No entanto, ainda não há consenso sobre os efeitos do uso de *cannabis* na cognição, especificamente nas funções executivas, um conjunto de processos que nos permitem resolver problemas, raciocinar de forma lógica e planejar ações futuras. Na literatura, os efeitos do uso de *cannabis* são inconclusivos. Alguns dados apontam déficits relacionados ao uso desta droga enquanto outros não conseguiram encontrar esta relação. Nestes estudos, a maioria dos participantes eram usuários pesados, ou seja, usavam diariamente esta droga e apresentavam sintomas de dependência. Entretanto, estudos epidemiológicos mostram que a grande maioria não usa esta droga diariamente e não apresentam sintomas de dependência. Tendo em vista tal falta de consenso na literatura em relação aos efeitos do uso de *cannabis* e a variabilidade no seu padrão de uso, o objetivo principal deste estudo foi avaliar o funcionamento executivo e seus componentes (memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e inibição comportamental), tomada de decisão e impulsividade em participantes que usam *cannabis* em comparação aos que não usam esta droga. Os participantes do grupo experimental usavam *cannabis* de forma moderada (não usavam diariamente) e tinham mais de 1 ano de uso (eram usuários crônicos). Além disso, não apresentavam sintomas de dependência. Participaram 60 alunos de graduação da Universidade Federal de Pernambuco. Foram utilizados o Teste de Trilhas (Parte B), Tarefa de Aposta de *Iwoa*, Teste de *Stroop*, *Span* de Dígitos Inverso, Escala de Impulsividade de *Barrat* e Escala de Severidade de Dependência. Nos resultados, os usuários moderados não apresentaram déficits em relação aos não usuários nas medidas de funções executivas, tomada de decisão e impulsividade.

Palavras-chave: Funções executivas. Cannabis. Tomada de Decisão. Impulsividade.

ABSTRACT

Cannabis is the most commonly used illicit drug on the planet and its main component is THC. In view of the large number of users worldwide, concern has grown over the possible adverse effects on human health. However, there is still no consensus on the effects of cannabis use on cognition, specifically on executive functions, a set of processes that allow us to solve problems, reason logically and plan future actions. In the literature, the effects of cannabis use are inconclusive. Some data point to deficits related to the use of this drug while others failed to find this relationship. In these studies, most of the participants were heavy users, that is, they used this drug daily and had symptoms of dependence. However, epidemiological studies show that the vast majority do not use this drug daily and do not present symptoms of dependence. Considering the lack of consensus in the literature regarding the effects of cannabis use and the variability in its use pattern, the main objective of this study was to evaluate the executive functioning and its components (working memory, cognitive flexibility and behavioral inhibition), decision making and impulsivity in participants who use cannabis compared to those who do not use this drug. Participants in the experimental group used cannabis moderately (not used daily) and had more than 1 year of use (they were chronic users). In addition, they had no symptoms of dependence. Participated 60 undergraduate students from the Federal University of Pernambuco. The Trail Making Test (Part B), Iowa Gambling Task, Stroop Test, Digit Span Backward, Barrat's Impulsivity Scale and Dependency Severity Scale were used. In the results, the moderate users presented no deficits in relation to the non-users in the measures of executive functions, decision making, and impulsivity.

Keywords: Executive functions. Cannabis. Decision making. Impulsivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Número de pessoas nos últimos 12 meses que fizeram uso abusivo de drogas ilícitas.	13
Figura 2 -	Áreas lesionadas sobrepostas de pacientes estudados por Damásio.	21
Figura 3 -	Modelo usado por Miyake para análise fatorial confirmatória	22
Figura 4 -	Áreas relacionadas às funções executivas.....	27
Figura 5 -	Conexões de áreas frontais com outras áreas corticais e subcorticais.	28
Figura 6 -	Inervação dopaminérgica no córtex pré-frontal em um cérebro de primata.	30
Figura 7 -	Ilustração de <i>cannabis sativa</i>	37
Figura 8 -	Estrutura química do THC	39
Figura 9 -	Número de usuários nos últimos 12 meses.	41
Figura 10 -	Estrutura química da anandamida e do 2-ag.	43
Figura 11 -	Visão geral do sistema endocanabinóide em uma sinapse.....	44
Figura 12 -	Áreas cerebrais em que canabinóides atuam.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Modelos de funções executivas.....	26
Quadro 2 -	Principais instrumentos usados pelos neuropsicólogos.	33
Quadro 3 -	Frequência de 20 dos sintomas mais comuns de disfunção executiva.....	34
Quadro 4 -	Diferentes classes de canabinóides e quantidade desses compostos na <i>cannabis sativa</i>	37
Quadro 5 -	Resumo dos estudos sobre o impacto do uso de cannabis nas funções executivas.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados sócio demográficos dos participantes.	59
Tabela 2 -	Dados sobre padrão de uso de <i>cannabis</i>	60
Tabela 3 -	Análise estatística e escores obtidos pelos dois grupos de participante no <i>Span</i> de dígitos, Teste de trilhas (parte b), Teste de stroop, Teste de Aposta de Iwoa e Escala de Impulsividade de <i>Barrat</i>	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	FUNÇÕES EXECUTIVAS	16
2.1	NEUROPSICOLOGIA COGNITIVA.....	16
2.2	MODELOS DE FUNÇÕES EXECUTIVAS	16
2.3	NEUROBIOLOGIA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS	27
2.4	AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS EM ADULTOS.....	31
3	<i>CANNABIS</i>	36
3.1	VISÃO GERAL DA <i>CANNABIS</i>	36
3.2	HISTÓRICO DO USO DE <i>CANNABIS</i>	39
3.3	EPIDEMIOLOGIA DO USO DA <i>CANNABIS</i>	40
3.4	O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....	42
3.5	<i>CANNABIS</i> E O SISTEMA CANABINÓIDE.....	45
3.6	CANABINÓIDES EXÓGENOS E NEURODESENVOLVIMENTO	46
4	FUNÇÕES EXECUTIVAS <i>CANNABIS</i>.....	48
5	OBJETIVOS.....	53
6	MÉTODO	54
6.1	AMOSTRA.....	54
6.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	54
6.3	INSTRUMENTOS.....	55
6.4	PROCEDIMENTOS	57
6.5	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	58
7	RESULTADOS	59
7.1	DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DE PADRÃO DE USO.....	59
7.2	ANÁLISE DA NORMALIDADE DOS DADOS	60
7.3	RESULTADO DOS TESTES	60
8	DISCUSSÃO.....	64
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65

REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	79
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	81
ANEXO A - ESCALA SDS	83
ANEXO B - ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK.....	84
ANEXO C - ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK	83
ANEXO D - ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRAT.....	87
ANEXO F - CARTELAS DO TESTE DE STROOP.....	88
ANEXO G - TESTE DE TRILHAS PARTE B.....	89
ANEXO H - IMAGEM INICIAL DO TESTE DE APOSTA DE IWOA.....	90

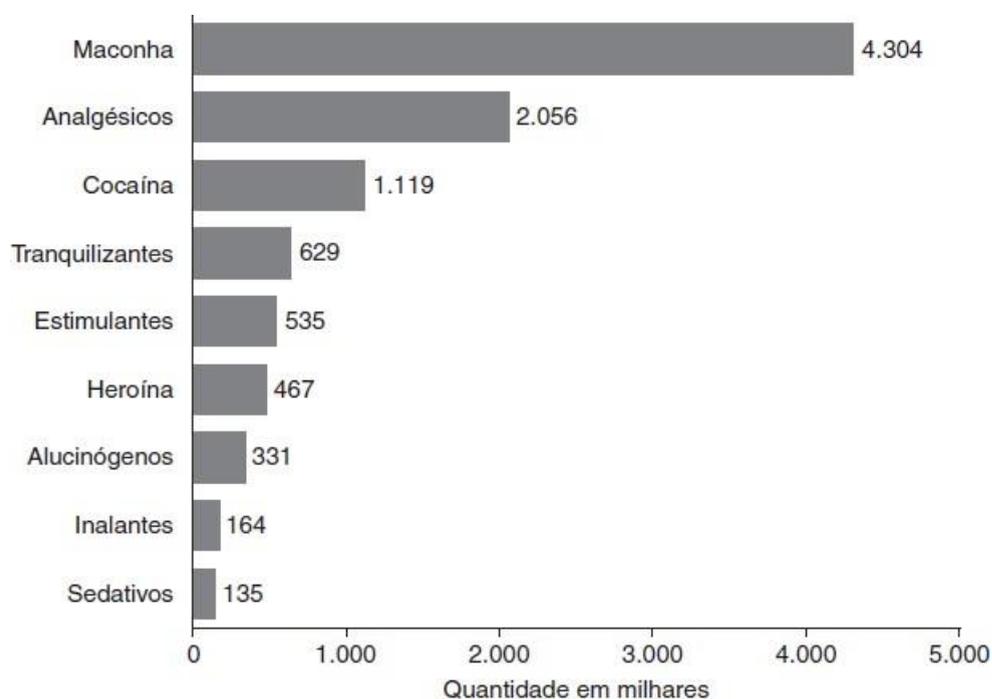
1 INTRODUÇÃO

Funções executivas (FE) se referem a um conjunto de habilidades que são fundamentais para o funcionamento pessoal, social e profissional (BAILEY, 2007; BORELLA ET AL. 2010; BROWN & LANDGRAF 2010; DAVIS ET AL. 2010; DUNCAN ET AL. 2007; GATHERCOLE ET AL. 2004). Estas funções são fundamentais para processos como tomada de decisão, planejamento, raciocínio lógico e solução de problemas. Assim, se relacionam intimamente com a habilidade de organizar nossos pensamentos em comportamentos direcionados à metas, sendo portanto fundamental para atividades diárias.

Na história da neuropsicologia, vários modelos de funções executivas foram desenvolvidos assim como instrumentos para avaliação dessas funções, seja avaliando esse construto de forma global ou seus componentes específicos, utilizando métodos variados como instrumentos de autorrelato, tarefas comportamentais e técnicas de neuroimagem. Com os avanços neste campo de investigação, começaram a se desenvolver pesquisas com relação ao possível impacto do uso de drogas nas funções cognitivas, pela influência das drogas psicotrópicas no sistema nervoso central. Assim, investigações começaram a ser desenvolvidas sobre o uso de *cannabis*, a droga ilícita mais utilizada no mundo (UNODC, 2018), com o objetivo de investigar os possíveis efeitos agudos e crônicos na cognição e comportamento (BROYD, 2016).

No que se refere ao uso de drogas, dados do relatório mais recente do uso de drogas da Organização Mundial da Saúde (OMS), *World Drug Report 2018*, apontam que em 2016 cerca de 275 milhões de pessoas em todo o mundo usaram drogas pelo menos uma vez no ano anterior. Observou-se um aumento em 20 milhões de pessoas de 2015 a 2016, provavelmente consequência de um aumento no número global de usuários de *cannabis*, na sua maior parte. Em relação ao uso de drogas ilícitas, a *cannabis* permaneceu de longe a droga mais amplamente consumida no mundo em 2016, com algo em torno de 192,2 milhões usuários do último ano (aproximadamente 3,9% da população global entre 15 e 64 anos) (UNODC, 2018). Na Figura 1 mostra-se uma estimativa do número de pessoas que em 2010 faziam uso abusivo, nos últimos 12 meses, de drogas ilícitas.

FIGURA 1 - Número de pessoas nos últimos 12 meses que fizeram uso abusivo de drogas ilícitas



Fonte: Sadock, Sadock e Ruiz (2017).

No estudo epidemiológico mais recente sobre uso de drogas realizado no Brasil, o uso durante a vida de maconha nas 108 maiores cidades do país, foi de 8,8%, com uma prevalência de dependentes estimada em 0,5% dos usuários entrevistados. A região Sudeste foi campeã em porcentagem de uso na vida (10,3%) e teve também a maior prevalência de dependentes de maconha, com 1,5% (CARLINI ET AL., 2007).

Seus efeitos decorrem da interação com o sistema canabinóide humano e seu principal componente é o THC. Receptores para os canabinóides existem em várias partes do corpo humano e seus efeitos psicotrópicos decorrem das alterações do funcionamento cerebral pela interação do canabinóides exógenos com esses receptores. Assim, possíveis efeitos a longo prazo podem decorrer do uso desta substância, notadamente durante a adolescência, em que ocorre o desenvolvimento cerebral (HALL, 2015).

Com a crescente discussão sobre o *status* da *cannabis* em vários países do mundo (UNODC, 2018), possivelmente observaremos um aumento no número de usuários em todo o mundo, resultando num maior número de pessoas que podem desenvolver problemas decorrente deste uso. Assim, faz-se relevante investigar possíveis prejuízos do uso regular

desta droga para a saúde (HALL, 2015) e cognição humana (BROYD, 2016), em particular as FE (COHEN & WEINSTEIN, 2018).

Vários estudos empíricos foram publicados objetivando investigar possíveis efeitos do uso agudo e crônico de *cannabis* nas funções cognitivas humanas, tais como memória, atenção e funções executivas (ALMEIDA ET AL., 2008; CADET E BISAGNO, 2015; SOLOWIJ E PESA, 2010). Déficits atencionais relacionados à memória em tarefas de aprendizagem verbal foram apontadas como possivelmente afetadas, em uma revisão sistemática recente (BROYD, 2016). Apesar disso, os dados ainda são inconclusivos, tanto em relação a cognição como em relação a alterações estruturais em usuários de *cannabis*.

Um ponto fundamental quando se aborda o uso de drogas é o padrão de uso. Nesse sentido, estima-se que algo em torno de 10% das pessoas que usam *cannabis* se tornarão dependentes. Em relação à frequência do uso, a OMS desenvolveu uma classificação para facilitar a intervenção e pesquisa do uso de drogas. Assim, são considerados usuários pesados pessoas que utilizaram determinada droga diariamente nos últimos trinta dias. Já o usuário moderado utilizou drogas semanalmente, mas não todos os dias, durante o último mês. Finalmente, o usuário leve utilizou drogas no último mês, mas o consumo foi menor que uma vez por semana (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Assim, a grande maioria dos usuários faz uso leve ou moderado de *cannabis* parecem não apresentar sintomas de dependência (HALL, 2015). Tendo em vista (i) o grande número de usuários de *cannabis* no mundo (UNODC, 2018), (ii) o crescente processo de legalização desta droga em vários países (UNODC, 2018), (iii) a falta de consenso entre os estudos sobre os impactos no funcionamento cognitivo (BROYD, 2016), especificamente em relação as FE (COHEN & WEINSTEIN, 2018), (iv) a escassez de estudos com usuários recreativos (COHEN ET AL, 2017; GRIFFITH-LENDERING, 2012; MORENO ET AL, 2012) e (v) os resultados contraditórios destes, torna-se fundamental investigar quais os impactos nas FE em pessoas que não fazem o uso diários desta droga. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar possíveis déficits em usuários moderados (não diários) crônicos (no mínimo um ano de uso) de *cannabis*, sem sintomas de dependência, em tarefas que avaliam o FE e seus subcomponentes, tomada de decisão e traços de impulsividade através de um estudo transversal e quantitativo utilizando testes neuropsicológicas e instrumentos de auto relato para avaliação dos construtos. A amostra se constituiu de estudantes da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). As avaliações foram individuais e ocorreram no Laboratório de Neurociência Cognitiva localizado na UFPE.

O conteúdo da presente dissertação está organizado como se segue. No capítulo I serão delineados alguns modelos de FE que foram desenvolvidos na neuropsicologia assim como o modelo que será adotado no presente estudo. Além disso, serão discutidos alguns pontos referentes a avaliação das FE em adultos, principais sintomas da chamada disfunção executiva e também pontos a serem levados em consideração neste tipo de avaliação. No capítulo II serão discutidos pontos conceituais referentes a *cannabis* assim como o sistema canabinóide e suas funções e as possíveis interações entre *cannabis* e o sistema canabinóide. No capítulo III serão apresentados os trabalhos com diferentes métodos que se propuseram a investigar os possíveis impactos do uso de *cannabis* nas FE. No capítulo IV serão apresentados os objetivos do presente trabalho. Finalmente, no capítulo V e VI serão apresentados os resultados e a discussão, como apontamentos de hipóteses em relação aos resultados, limitações do presente estudo e sugestões para trabalhos futuros.

2 FUNÇÕES EXECUTIVAS

Nessa sessão serão apresentados conceitos relacionados a área de investigação da neuropsicologia cognitiva, além de uma pequena discussão sobre modelos de funções executivas, neurobiologia das funções executivas e tópicos relacionados a avaliação das funções executivas.

2.1 Neuropsicologia Cognitiva

A investigação sobre os processos executivos se enquadra no âmbito da neuropsicologia cognitiva, uma abordagem da Psicologia Cognitiva, compreendida em sentido amplo. O objetivo da neuropsicologia cognitiva é a compreensão da cognição à partir da correlação dos processos cognitivos e comportamento com o funcionamento cerebral. Assim, pode-se estudar de casos com indivíduos que sofreram lesões cerebrais, populações expostas à fatores de risco para o neurodesenvolvimento, como uso de drogas ou exposição a agente neurotóxicos (EYSENCK, 2017).

Coltheart (2001) apresenta alguns pressupostos da Neuropsicologia Cognitiva. O primeiro deles é o pressuposto da modularidade cognitiva, a ideia de que a arquitetura mental é composta por módulos específicos com “funções” específicas. Exemplos de módulos cognitivos seriam módulos para reconhecimento de face, processamento de linguagem falada ou leitura da mente. Estreitamente conectado a esse primeiro pressuposto é a assunção da modularidade estrutural do cérebro humano, postulando-se que determinadas áreas ou circuitos são responsáveis por funções específicas. Assim, o giro fusiforme frequentemente é apontado como área fundamental no reconhecimento de faces e o córtex pré-frontal como sendo fundamental para as FE. Outro ponto defendido pelos neuropsicologia cognitiva é o da uniformidade da arquitetura cognitiva entre os seres humanos. Aqui é postulado que os módulos e áreas responsáveis por esses módulos são os mesmos entre os indivíduos, não havendo variação no nível individual, o que tornaria impossível a generalização de estudos com indivíduos lesionados para a população. Finalmente, outro pressuposto fundamental é o da subtratividade, em que se defende que a partir de lesões componentes cognitivos são subtraídos e não retornam ou são adicionados novos. Assim, apesar de indivíduos adotarem estratégias compensatórias quando sofrem déficits, os módulos não são substituídos.

2.2 Modelos de Funções Executivas

Em relação as FE, apesar de ainda ser um conceito elusivo (JURADO & ROSSELI, 2007), existe um consenso de que essas habilidades são fundamentais para o funcionamento pessoal, social e profissional (BAILEY, 2007; BORELLA ET AL. 2010; BROWN & LANDGRAF 2010; DAVIS ET AL. 2010; DUNCAN ET AL. 2007; GATHERCOLE ET AL. 2004). Assim, em um ambiente com constante transformação, mudança de perspectiva é fundamental para adaptação a situações variadas e inibir respostas inapropriadas. Portanto, as funções executivas medeiam a habilidade em organizar pensamentos em comportamentos direcionados a metas, sendo, portanto, fundamental para o sucesso em várias áreas.

No desenvolvimento da neuropsicologia, vários modelos de FE e suas relações com o córtex pré-frontal foram desenvolvidos (CHAN ET AL, 2008). Assim, no modelo de Luria (1966, 1973), o cérebro seria composto por três unidades fundamentais. A primeira unidade estaria localizada no tronco cerebral e se relacionaria com aspectos como vigília e ativação cortical, além de outras funções necessárias a sobrevivência. Uma segunda unidade estaria localizada nos lobos temporais, parietais e occipitais, se relacionando com o processamento de informações. Finalmente, uma terceira unidade estaria localizada no córtex pré-frontal (CPF), se relacionando com planejamento, raciocínio e tomada de decisão. Assim, à partir desta teoria, é esperado que danos no córtex pré-frontal afete programas comportamentais complexos e a análise e julgamento de consequências do próprio comportamento. Assim, uma lesão no encéfalo poderia levar a uma substituição destes mecanismos complexos por hábitos ou programas mais básicos e simples, com a possível consequência de comportamentos inapropriados e resultados indesejados.

No modelo de FE de Norman and Shallice (1986), o modelo do *Sistema Supervisor Atencional*, existiriam dois sistemas cerebrais. O primeiro se relaciona com tarefas rotineiras, hábitos aprendidos e automáticos. Já o segundo se relacionaria com tarefas que envolvem, segundo os autores, cinco tipos de situações em que a ativação do comportamento rotineiro não seria suficiente para um desempenho ótimos: (1) que envolvem planejamento ou tomada de decisão; (2) que envolvem correção de erros ou solução de problemas; (3) onde as respostas não são bem aprendidas ou contêm novas sequências de ações; (4) onde o perigo é previsto e (5) na qual requerem a superação de uma forte resposta rotineira ou resistência à tentação. Num desenvolvimento mais recente da teoria, os autores aplicaram esse modelo em situações que exigem desempenho em multitarefa na vida cotidiana. Segundo eles, as oito características do comportamento multitarefa : (1) variadas tarefas distintas para um indivíduo completar; (2) período de alternância para um bom desempenho; (3) engajamento em apenas

uma tarefa em um intervalo de tempo específico; (4) interrupções imprevistas e resultados inesperados; (5) intenções atrasadas para o indivíduo retornar a uma tarefa que já está em execução e não é sinalizado diretamente pela situação; (6) tarefas que exigem diferentes características; (7) metas próprias com os quais o indivíduo decide por si próprio o que constitui desempenho adequado e (8) nenhum feedback imediato sobre o desempenho do indivíduo. De acordo com os autores, nenhuma tarefa usada em laboratório acessa todos esses componentes do comportamento multitarefa em casos clínicos.

Já no modelo de Stuss and Benson (1986), três sistemas interagiriam para o monitoramento do comportamento dos indivíduos. O primeiro sistema se relacionaria fundamentalmente com o estado de ativação cortical, assim se relacionando com o estado de consciência, sendo responsável pelo estado de vigília. O segundo sistema seria responsável pelo estado de alerta por um curto período de tempo a estímulos externos. Finalmente, ficaria encarregado de usar informações para a solução de problemas, tomada de decisão e raciocínio. As áreas relacionadas respectivamente a cada um desses sistemas são o sistema de ativação reticular anterior (SARA), o sistema talâmico de projeção difuso e o sistema de abertura frontotalâmica. Os autores defendem que diferentes sub habilidades são correlacionadas com diferentes áreas, como: atenção sustentada (área frontal direita), concentração (área cingulada) inibição (córtex pré-frontal dorsolateral), flexibilidade (área pré-frontal dorsolateral e medial). Danos nessas áreas seriam semelhantes ao que poderia ocorrer com danos ao *Sistema Supervisor Atencional*, no modelo de Shallice.

Outro modelo é o de negligência do objetivo de Duncan (1986). Segundo o autor, objetivos ou sub objetivos são fundamentais para o comportamento humano. Assim, propõe que o comportamento humano seja orientado por objetivos e vários sub objetivos. Tais objetivos são formulados, armazenadas e verificados para um comportamento ideal frente aos sub objetivos internos e as demandas externas do ambiente. Assim, umas das principais funções dos objetivos é impor uma estrutura para o comportamento, controlando a ativação ou inibição de programas que facilitem a conclusão da tarefa. A importância dos lobos frontais no estabelecimento de metas e submetas se dá na observação de que frequentemente indivíduos com disfunções executivas são incapazes de se organizar e controlar seu comportamento para atingi-las, frequentemente se comportando de maneira aleatório ou inconsequente

O modelo de memória de trabalho de Goldman-Rakic (1992) foi desenvolvido com base em estudos em animais. Segundo o autor, o córtex pré-frontal é a área responsável pela

memória de trabalho e seria dividido em várias sub-regiões que são responsáveis por diferentes tipos de memória de trabalho (por exemplo, espacial e semântica). O córtex pré-frontal cumpre estas funções através de duas vias recíprocas, de inibição e excitação, que se conectam às áreas posteriores do cérebro. Como exemplo, a região pré-frontal responsável por características dos objetos está diretamente conectada às áreas posteriores do cérebro que se especializam no processamento das características físicas dos objetos, assim excitando informações úteis e inibindo informações desnecessárias, portanto fornecendo conhecimento atualizado ao indivíduo para se adaptar a diferentes demandas do ambiente.

Já modelo de Damásio (DAMÁSIO, 1995; DAMÁSIO, GRABOWSKI, FRANK, GALABURDA, & DAMÁSIO, 1994) enfatiza o papel do lobo frontal na tomada de decisão. Damásio (1995) apresentou a chamada hipótese dos marcadores somáticos para explicar as deficiências comuns (ou seja, mudança dramática de personalidade, problemas emocionais e interpessoais) visto em indivíduos após danos no córtex frontal ventromedial. Segundo Damásio, emoções são mediadas pelas regiões pré-frontais, através dos complicados elos entre áreas corticais e subcorticais.

O elo cortical envolve o córtex ventromedial e os elos subcorticais envolvem o núcleo mediodorsal do tálamo, amígdala e hipotálamo. Segundo os autores, pacientes com danos no córtex frontal ventromedial são incapazes de relacionar comportamentos inadequados com um sinal somático (corporal) relacionado à emoção, mesmo que eles possam compreender as implicações de tais comportamentos. Consequentemente, esses pacientes mostrarão dificuldade em regular seus comportamentos pela incapacidade do uso de marcadores somáticos relacionados à emoção, apresentando uma “miopia” para consequências (DAMÁSIO, 1995).

A hipótese dos marcadores somáticos atribui a incapacidade desses pacientes de tomar decisões vantajosas na vida real a um defeito em um mecanismo emocional que rapidamente sinaliza as possíveis consequências de uma ação e, assim, auxilia na seleção de uma resposta vantajosa. Privados desse sinal emocional, esses pacientes não realizam uma análise custo-benefício de inúmeras opções disponíveis, muitas vezes conflitantes, envolvendo consequências imediatas e futuras. Essa deficiência degrada a velocidade da escolha e também influencia a qualidade da escolha, isto é, os pacientes podem escolher de forma desvantajosa (DAMÁSIO ET AL, 1996).

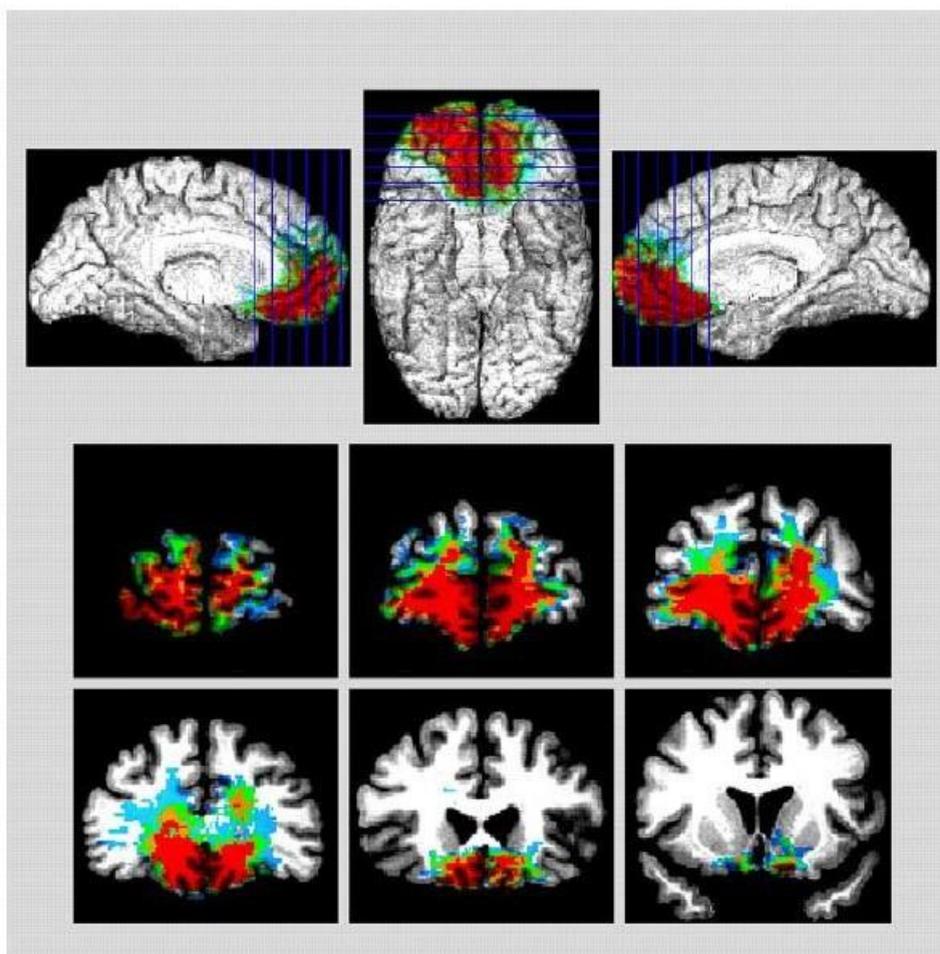
Neste modelo, emoção é definida como uma coleção de mudanças nos estados do corpo e do cérebro desencadeados por um determinado objeto ou evento (DAMASIO 1994, 1999). Essas modificações vão desde mudanças no ambiente interno e vísceras, que podem não ser perceptíveis para um observador (por exemplo, liberação endócrina, frequência cardíaca, contração da musculatura lisa) até alterações no sistema musculoesquelético que podem ser óbvias para um observador (por exemplo, postura, expressão facial, comportamentos como congelamento, fuga e luta). Estados somáticos podem ser desencadeados por indutores primários ou secundários.

Os indutores primários são estímulos inatos ou aprendidos que causam estados agradáveis ou aversivos. Uma vez presentes no ambiente imediato, eles automática e obrigatoriamente induzem respostas somáticas. Além disso, indutores primários também são conceitos ou conhecimento que através da aprendizagem podem automaticamente e obrigatoriamente provocar respostas, como ouvir que ganhamos ou perdemos algo. Os indutores secundários, por outro lado, são cognições geradas pela recordação de um evento emocional pessoal ou hipotético, ou seja, pensamentos e memórias do indutor primário, que quando trazidos para a memória de trabalho induzem estados somáticos (BECHARA & DAMASIO, 2005).

Para os autores, a amígdala é um substrato crítico no sistema neural necessário para desencadear estados somáticos dos indutores primários. Já o córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm) é um substrato crítico no sistema neural necessário para desencadear estados somáticos indutores secundários. Os marcadores somáticos teriam um papel evolutivo fundamental na sobrevivência da espécie e no desenvolvimento de tecnologias sociais, como cooperação, que envolvem potenciais perdas e ganhos. Nesse sentido, destacou-se a importância das emoções na tomada de decisão (BECHARA & DAMASIO, 2005).

Os achados dos autores apontaram consistentemente déficits na toma de decisão em pacientes com lesões no CPFvm. Em relação à tomada de decisão em indivíduos usuários de drogas, evidências têm se acumulado de que pessoas com transtornos por uso de várias substâncias, como cocaína, heroína e cannabis apresentam um déficit nesse âmbito da cognição em relação à não-usuários (KOFFARNUS & KAPLAN). No presente trabalho será usado esse modelo na avaliação da tomada de decisão, como será observado posteriormente. Uma ilustração das áreas cerebrais lesionados nos sujeitos estudados por Damásio pode ser observada na figura.

FIGURA 2 - Áreas lesionadas sobrepostas de pacientes estudados por Damásio.

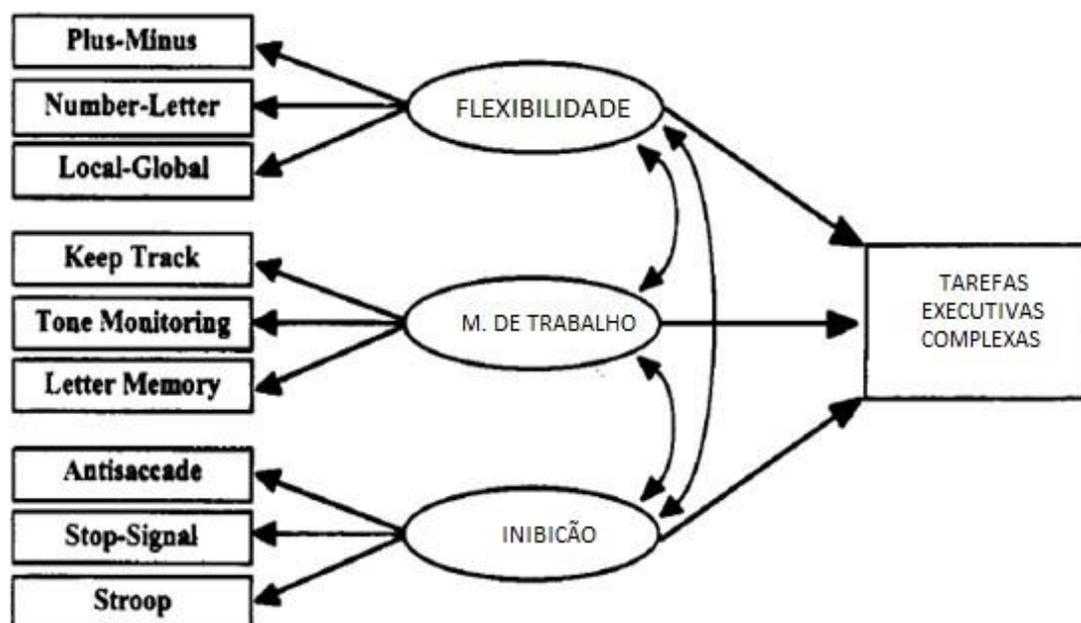


Fonte: Bechara e Damásio (2005).

Finalmente, outro modelo é o da unidade/diversidade das FE, que será utilizado neste trabalho. Justifica-se a escolha desse modelo pelas evidências de vários estudos apontando que o construto das FE parece ter uma natureza unitária e diversa, encontrando-se uma correlação substancial entre os três componentes das FE, mas que não é perfeita (FRIEDMAN ET AL., 2011; ROSE, FELDMAN, & JANKOSWKI, 2011; VAUGHAN & GIOVANELLO, 2010).

Em um estudo clássico, que forneceram evidências iniciais apoiando essa perspectiva, Miyake et al. (2000) aplicaram nove instrumentos frequentemente utilizados para avaliação de FE que teoricamente avaliavam três construtos frequentemente postulados como constituindo as FE (inibição, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) em uma amostra de 137 estudantes. Inicialmente, os autores realizaram uma análise fatorial confirmatória indicou que os escores nos testes avaliando os três construtos foram moderadamente correlacionadas entre si, mas poderiam ser claramente agrupados separadamente. Além disso, realizaram uma modelagem de equações estruturais que sugeriu que as três funções contribuem diferencialmente para o desempenho em tarefas executivas complexas que requerem processos como organização e planejamento. Uma ilustração do modelo usado pelos autores para análise fatorial confirmatório pode ser observada na Figura 3.

FIGURA 3 - Modelo usado por Miyake (2000) para análise fatorial confirmatória e extração dos fatores que compõem as FE.



Fonte: adaptado de Miyake et al (2000).

Outros estudos foram desenvolvidos utilizando os achados iniciais à partir desse modelo (MIYAKE & FRIEDMAN, 2012) Assim, utilizando métodos da genética do comportamento, psicologia e neurociência, estes estudos apresentam uma boa quantidade de evidências sugerindo que as FE executivas podem ser agrupadas em três fatores, quais sejam: FE Comum, habilidades de mudança específica (flexibilidade cognitiva) e habilidades de

atualização específica (memória de trabalho). O componente comumente chamado de controle inibitório está contido no fator FE comum, mas tal fator ainda tem contribuições, em sua variância, de tarefas de flexibilidade cognitiva e memória de trabalho.

Assim, este modelo da unidade/diversidade das FE defende a existência de sub habilidades que constituem as FE e são necessárias para processos cognitivos mais complexos que tem como base esses processos mais básicos. Assim, funções executivas (FE) são definidas como um conjunto de habilidades que se relacionam com nossa capacidade de resolver problemas, tomar decisões e raciocinar de maneira lógica (DIAMOND, 2013; MIYAKE & FRIEDMAN, 2012).

Em comum a todos os componentes das FE há a capacidade de manter ativamente objetivos de tarefas e informações relacionadas a metas e usar tais formações para facilitar o processamento de nível inferior (FE Comum) (MIYAKE & FRIEDMAN, 2012). O modelo da unidade/diversidade das funções executivas é principalmente descritivo, apontando agrupamento de escores em fatores, a partir do desempenho dos sujeitos e as correlações encontradas em várias tarefas de funcionamento executivo (MIYAKE ET AL, 2000). Entretanto, muitas pesquisas foram desenvolvidas tendo como base esse modelo, o que permitiu o desenvolvimento de possíveis mecanismos de funcionamentos dos vários componentes encontrados.

O primeiro fator, funções executivas comum (*common executive function*) reflete as diferenças individuais na capacidade de manter e gerenciar metas e usa-las para influenciar o processamento em andamento (FRIEDMAN ET AL., 2008; GUSTAVSON, MIYAKE, HEWITT, & FRIEDMAN, 2015; MIYAKE & FRIEDMAN, 2012). Segundo os autores, esta manutenção e implementação de metas é um requisito geral de todas as tarefas de FE e pode ser particularmente importante para tarefas de inibição, nas quais o principal requisito é evitar respostas fortes e prepotentes ou informações conflitantes (FRIEDMAN & MIYAKE, 2017). Assim, esse fator, relacionado ao controle inibitório, se refere a habilidade de controlar nossos comportamentos, pensamentos, emoções e atenção com o objetivo de suplantar tendências internas ou externas. Tal processo permite adequar o comportamento à diversas situações em que se faz necessário. Está relacionado, além disso, à capacidade de inibir a interferência sobre algum estímulo específico que queiramos destacar em uma miríade de estímulos e suplantar pensamentos e memórias indesejáveis, interferência proativa de informações adquiridas mais cedo ou interferência proativa de informações adquiridas mais tarde (DIAMOND, 2013).

Em relação ao fator específico de memória de trabalho (*updating*), tarefas relacionadas a esse fator exigem constantemente a substituição de informações na memória de trabalho. Um aspecto importante dessas tarefas é que essa atualização ocorre apenas para algumas informações, enquanto outras informações devem ser mantidas. Assim, a variância desse fator em estudos psicométricos pode estar relacionada à precisão do processo de atualização (FRIEDMAN & MIYAKE, 2017). Tal processo se relaciona a capacidade de armazenar e assimilar informações apresentados ou resgatar informações armazenadas e manipular essas informações com o objetivo de utilizá-las de forma eficiente na solução de problemas. É distinguida entre memória de trabalho verbal e não-verbal. É necessária para realizar a leitura de textos, fazer operações matemáticas de cabeça, reorganizar uma lista de compras ou fazer uma ligação telefônica. Assim, a memória de trabalho se caracteriza como um processo que envolve manipulação de itens que não estão presentes no ambiente para o alcance de um objetivo (DIAMOND, 2013).

Em relação ao fator específico de flexibilidade cognitiva (*shifting*), tarefas relacionadas a esse fator exigem a seleção e a aplicação do conjunto de regras, mas também a substituição rápida destes conjuntos de regras ou metas (FRIEDMAN & MIYAKE, 2017). Postulou-se que a velocidade dessa substituição de meta seja uma diferença individual relacionada à variação específica nesse fator (MIYAKE & FRIEDMAN, 2012). Além disso, dado as características específicas dos mecanismos propostos, observa-se que provavelmente existirá uma relação negativa entre FE comum e flexibilidade cognitiva, o que foi confirmado em alguns estudos (RECENTLY ET AL, 2014).

Este processo se relaciona a capacidade de mudar nossa mentalidade em função de circunstâncias mutantes em nosso ambiente que demandam uma mudança de perspectiva ou de estratégia para o alcance de resultados positivos e, assim, é uma função relacionada a nossa capacidade se nos adaptarmos ao nosso meio. Dois aspectos relacionados a flexibilidade cognitiva se referem a habilidade de alterar mentalmente a visualização de um objeto (visualizar mentalmente algum objeto de outro ponto no espaço) e também com a habilidade de sentir empatia com outros indivíduos se colocando no lugar deles (“enxergar pelos olhos de outras pessoas”). Tal capacidade é estreitamente relacionada com as duas citadas anteriormente pois é necessária a supressão de determinadas informações (inibição cognitiva) e o acesso a novas formas de solução de problemas (memória de trabalho) para que ocorra flexibilidade cognitiva (DIAMOND, 2013).

Em estudos genéticos utilizando o modelo de Friedman (2011) no nível de variáveis latentes, encontrou-se que todos os componentes das FE apresentam altos índices de herdabilidade (acima de 75%), tanto no nível das FE Comuns como dos componentes individuais (FRIEDMAN ET AL., 2008). Além disso, encontrou-se que medidas puramente cognitivas de FE utilizando esse modelo predizem comportamentos clínicos e socialmente importantes, notadamente o componente de controle inibitório (FRIEDMAN ET AL., 2007, 2011; YOUNG ET AL., 2009). Estudos longitudinais com esse modelo sugerem uma grande estabilidade nessas habilidades, com uma abrangência de até 14 anos (FRIEDMAN ET AL., 2011; MISCHEL ET AL., 2011; MOFFITT ET AL., 2011).

Vários autores diferenciam o conceito de FE como sendo constituído de um grupo de FE frias (como memória de trabalho e planejamento, por exemplo) e um grupo de FE quentes (que envolvem situações de julgamento e tomada de decisão em situações de risco, por exemplo) (ZELAZO AND CUNNINGHAM, 2007; ZELAZO ET AL., 2010). Além disso, na literatura sobre FE aponta-se que, além dos componentes básicos desses processos (memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, inibição do comportamento), existe também uma classe de FE complexas, como tomada de decisão, planejamento e raciocínio lógico (DIAMOND, 2013).

Um construto intimamente relacionado ao de FE, segundo alguns autores, é o de impulsividade (Bickel, 2007). Assim, a impulsividade se relaciona com comportamentos que são expressos de forma prematura, riscos indevidos, pouco planejados e resultam em consequências indesejadas. Em pesquisas sobre este construto, pode-se concebê-lo como sendo multidimensional, se constituindo de desinibição do comportamento, impulsividade por déficit de atenção, impulsividade por reflexo e escolha impulsiva (PATTON ET AL., 1995). Conceitualmente, observa-se o contraste entre a definição de impulsividade e FE, podendo-se defender que tais construtos são antípodas (BICKEL, 2007), constituindo-se como um contínuo impulsividade-controle cognitivo.

A impulsividade é um traço que está presente em vários transtornos, notadamente transtornos de personalidade, transtorno bipolar e transtornos por uso de substâncias. Nesse sentido, sugeriu-se que o mesmo mecanismo neurobiológico estaria alterado em todos estes transtornos. A impulsividade pode ser avaliada usando instrumentos de autorrelato ou tarefas comportamentais (MOELLER et al, 2001). Nos seus estudos sobre esse traço, Patton et al (1995) encontrou que os componentes da impulsividade podiam ser agrupados como impulsividade por não planejamento, impulsividade motora e impulsividade cognitiva

(MALLOY-DINIZ, 2000). Dois neurotransmissores relacionados à impulsividade foram a dopamina e a serotonina, o que pode se relacionar a alterações neuroquímicas que ocorrem em vários transtornos psiquiátricos, como os supracitados (ARCE E SANTISTEBAN, 2006).

Nesse sentido, defendeu-se que componentes da impulsividade podem ser entendidos como antagonistas a componentes das FE. Assim, dimensão da impulsividade/desinibição do comportamento pode ser compreendida como oposta à componente inibição do comportamento impulsividade por déficit de atenção pode ser compreendida como antagonista do componente de atenção. Já a impulsividade por reflexo pode ser compreendida como oposta ao componente planejamento e, finalmente, escolha impulsiva pode ser entendida como antagonista à componente valorização de eventos futuros. A compulsividade, um traço relacionado à impulsividade, parece ser antagonista de flexibilidade cognitiva (BICKEL, 2007). Alguns estudos empíricos encontraram correlações negativas nos resultados de medidas de impulsividade e desempenho executivo (MALLOY-DINIZ ET AL. 2007; CF. WEATHERLY AND FERRARO 2011), apoiando essa perspectiva. Assim, quanto melhor era desempenho dos indivíduos em tarefas que visavam avaliar o funcionamento executivo, menor eram os níveis de impulsividade dos sujeitos avaliados. Um resumo dos modelos de FE pode ser visto no Quadro 1, assim como seus autores e os testes derivados diretamente da teoria, quando foi o caso.

Quadro 1 - Modelos de funções executivas.

Autor (Ano)	Modelo	Instrumentos
Luria (1966, 1973)	Teoria das três unidades cerebrais	<i>Fist-Edge-Palm Test</i> e o <i>Reciprocal Motor Programme Test</i> .
Norman and Shallice (1986)	Sistema Supervisor Atencional	<i>Six Elements Test</i> e o <i>Hayling Sentence Completion Test</i> .
Stuss and Benson (1986)	Sistemas de Monitoramento do Comportamento	<i>ROtman-Baycrest Battery to Investigate Attention</i>
Duncan (1986)	Negligência do Objetivo	<i>Goal-Management Training</i>
Goldman-Rakic's (1992)	Memória de trabalho	-----
Damásio	Hipótese dos Marcadores	<i>Iwoa Gambling Task</i>

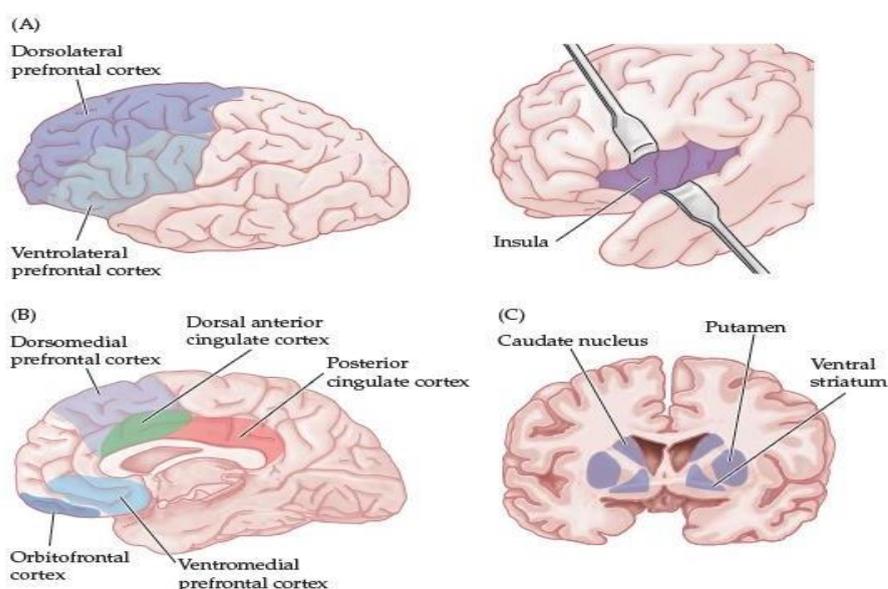
	Somáticos	
Myiake (2000)	Unidade/Diversidade	-----

Fonte: o autor (2020)

2.3 Neurobiologia das Funções Executivas

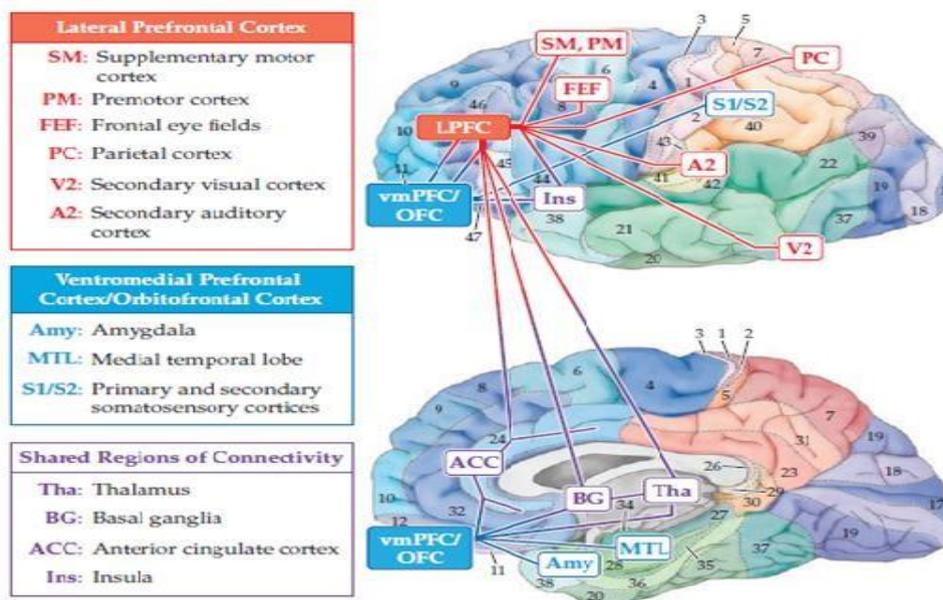
Vários modelos de funcionamento dos lobos frontais foram desenvolvidos em décadas de pesquisas em neuropsicologia, inicialmente com pacientes lesionados e posteriormente com estudos de neuroimagem (CHAN ET AL, 2008). Por um longo tempo, o lobo frontal foi identificado como a área que correspondia ao substrato neural das habilidades cognitivas (JURADO & ROSSELI, 200). Áreas frontais frequentemente relacionadas às funções executivas são ilustradas na Figura 4. Entretanto, apesar dessas áreas serem bastante importantes para um bom funcionamento executivo, vários trabalhos de revisões sistemáticas, metanálises e estudos experimentais apontaram outras áreas que se correlacionavam com as habilidades executivas, incluindo áreas parietais e subcorticais (ALVAREZ & EMORY, 2006; CHUNG ET AL, 2008; COLLETE & VAN DER LINDEN; COLLETE ET AL, 2006; NOWRANGI ET AL, 2014; SALMON & COLLETE, 2005; WAGER & SMITH, 2003; WAGER ET AL 2004). Como podemos observar na Figura 5, não se pode restringir unicamente aos lobos frontais o substrato neural do funcionamento executivo.

FIGURA 4 - Áreas relacionadas às FE.



Fonte: Purves (2018)

FIGURA 5 - Conexões de áreas frontais com outras áreas corticais e subcorticais.



Fonte: Purves (2018)

Com o objetivo de investigar as bases neuroanatômicas das FE, Chung, Weyandt & Swentosky (2014) realizaram uma revisão sistemática. Assim, em relação à estudos de neuroimagem estruturais, destacaram que várias áreas frontais e parietais foram correlacionadas ao funcionamento executivo. Na maioria dos estudos revisados, encontrou-se que uma maior ativação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e em áreas parietais (por exemplo, giro superior parietal) foram associadas a um melhor desempenho executivo em tarefas como *Stroop*, tarefas de memória de trabalho e *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST).

Ainda em relação à estudos estruturais, Yuan e Raz (2014) realizaram uma metanálise sobre a relação entre as FE e o córtex pré-frontal, num total de 41 estudos e 3272 sujeitos. Em seus resultados, os autores encontraram que um maior volume e espessura do córtex pré-frontal foram associados a um melhor desempenho nas tarefas de funcionamento executivo. Além disso, tamanhos de efeitos estatisticamente significativos foram encontrados nas áreas laterais e mediais, mas não nas áreas orbitais. Assim, estes resultados apontam para “quanto mais, melhor”, em relação à densidade e volume frontal, no seu relacionamento com o funcionamento executivo (YUAN & RAZ, 2014).

Estudos de neuroimagem funcional (GOETHALS ET AL., 2004; LAZERON ET AL., 2000; MORRIS, AHMED, SYED, & TOONE, 1993) utilizando tarefas como Teste de Cartas de Wisconsin, Torre de Hanói, Torre de Londres e Teste de Stroop demonstraram uma grande ativação no CPFDL, córtex cingulado anterior (CCA), giro supramarginal (GSM) e angular e córtex pré-frontal (CPF) direito e esquerdo, sugerindo que estas áreas estariam relacionadas às FE.

Além de estudos sobre o funcionamento geral das FE, realizou-se também uma revisão em relação às áreas relacionada aos diversos componentes das FE (inibição, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) (CHUNG ET AL, 2014). Tais pesquisas se propuseram a investigar os correlatos neurais das sub habilidades executivas (inibição, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) utilizando o método de subtração baseado em tarefas.

Na inibição encontrou-se que diferentes áreas se correlacionaram à diferentes tarefas de inibição comportamental, o que converge com a conceituação de alguns pesquisadores que definem a inibição como se constituindo vários processos, como inibição motora, inibição cognitiva, controle de interferência e inibição motivacional (FRIEDMAN & MIYAKE, 2004). Áreas comuns à todas as tarefas de inibição foram o córtex pré-frontal ventrolateral e giro frontal inferior (CHUNG ET AL, 2014).

No caso da à memória de trabalho, várias áreas frontais (principalmente o CPFDL) e áreas parietais se correlacionaram com o desempenho em várias tarefas (BLEDOWSKI ET AL., 2010). Em uma metanálise, o córtex parietal posterior parecia estar implicado com todas as tarefas que demandavam essa função (WAGER E SMITH, 2003).

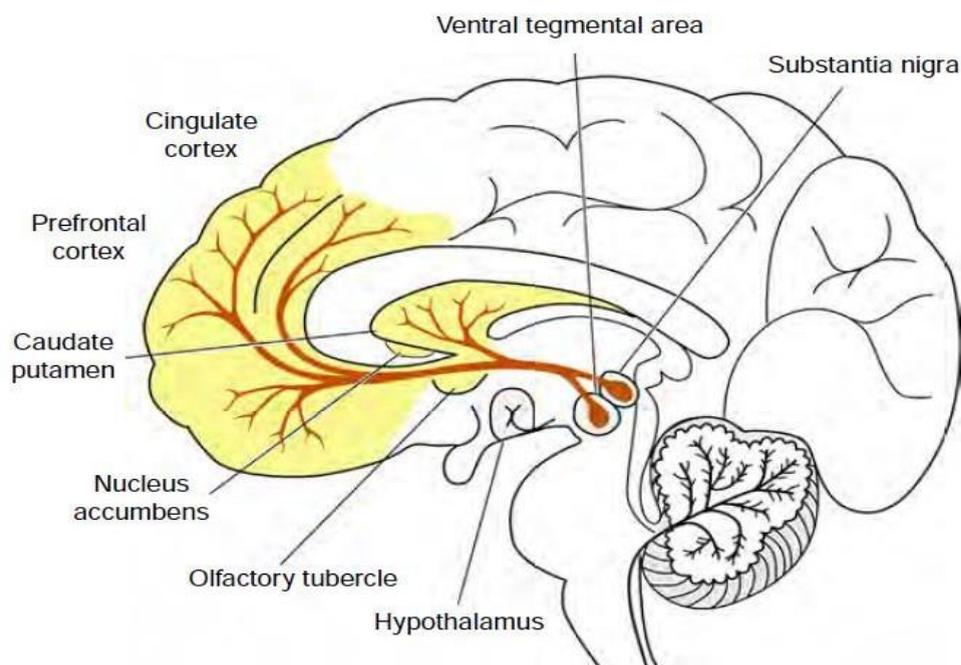
Em relação à flexibilidade cognitiva, encontrou-se que várias regiões frontais, parietais e subcorticais foram relacionadas a este componente. Em resumo, várias áreas parecem estar implicadas com essa habilidade, não sendo viável correlacioná-la com uma área específica. Entretanto, frequentemente é citado a ativação do córtex parietal nessas tarefas (GURD ET AL., 2002; WAGER, JONIDES, & READING, 2004; ZAKZANIS ET AL., 2005). Em uma metanálise (WAGER, JONIDES, & READING, 2004) que utilizou 31 estudos, encontrou-se que o córtex pré-frontal medial, córtex pré-motor, sulco bilateral posterior intraparietal, sulco bilateral anterior intraparietal e região occipital esquerda foram associados à flexibilidade cognitiva.

Collete et al (2005), a partir do modelo de Myiake et al (2000), utilizaram tomografia por emissão de pósitrons com análises de conjunções para componentes das FE. Nos

resultados, encontraram que áreas ativadas em todas as tarefas foram o sulco direito intraparietal, o giro superior parietal esquerdo e o córtex pré-frontal lateral esquerdo. Memória de trabalho se correlacionou com rede neural bilateral, incluindo áreas cerebrais anteriores e posteriores. Flexibilidade cognitiva se relacionou com ativação parietal e com atividade no giro medial esquerdo e giro inferior frontal. Algumas áreas pré-frontais foram especificamente associadas com processos inibitórios.

Em relação aos neurotransmissores envolvidos no FE, Logue e Gould (2014) fizeram uma revisão sobre quais os envolvidos no funcionamento executivo, analisando os componentes de atenção, inibição, aprendizagem reversa e flexibilidade cognitiva. A dopamina parece influenciar os processos cognitivos relacionados as FE de diferentes maneiras dependendo de qual área e neurocircuitaria do córtex pré-frontal medial (CPFm) e do córtex orbitofrontal (COF) ela atua. No CPFm se relaciona à flexibilidade cognitiva e atenção, como níveis maiores deste neurotransmissor se relacionando com melhor desempenho em várias tarefas. Já no COF, não mostrou implicação com inibição de resposta ou aprendizagem reversa (HERSHEY ET AL. 2004; ZAVITSANOU ET AL. 1999). A Figura 6 ilustra a inervação dopaminérgica em um cérebro de primata.

FIGURA 6 - Inervação dopaminérgica no córtex pré-frontal em um cérebro de primata.



Fonte: Fuster (2015).

Ao contrário da função específica da dopamina no CPFm e COF, a norepinefrina (NE) ou adrenalina parece exercer um papel em todos os processos envolvendo o funcionamento executivo, nessas áreas. Esses achados podem relacionar-se à função de excitação e estabelecimento de um nível de ativação básico do córtex, conectados à dopamina. Além disso, encontrou-se que os receptores de NE que são ativados dependem do estado de ativação do indivíduo, o que condiciona o efeito otimizador deste neurotransmissor ao ambiente e estado do indivíduo (COOLS ET AL., 2008; VAZQUEZ-BORSETTI ET AL, 2011).

Em relação à serotonina, encontrou-se que no COF ela foi implicada na inibição do comportamento e aprendizagem reversa. Baixos níveis deste neurotransmissor tiveram conexão com déficits de desempenho nessas habilidades. Já no CPFm a serotonina não parece desempenhar um papel na flexibilidade cognitiva e atenção (CLARKE ET AL. 2004; CLARKE ET AL. 2005; CLARKE ET AL. 2007; LAPIZ-BLUHM ET AL. 2009).

Já os neurotransmissores colinérgicos, que exibem duas classes de receptores (nicotínicos e muscarínicos) encontrou-se que exerciam um papel na atenção, inibição do comportamento, flexibilidade cognitiva e aprendizagem reversa, em humanos e animais. Tais efeitos foram encontrados em função da interação destes neurotransmissores e os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e o da epinefrina, tanto no CPFm quanto no COF (DECAMP ET AL. 2011; DEMETER AND SARTER 2013; LEVIN ET AL. 2006).

2.4 Avaliação das Funções Executivas em Adultos

Instrumentos frequentemente utilizados pelos neuropsicólogos para avaliação das FE incluem ferramentas psicométricos, como por exemplo escalas de autorrelato sobre funções como memória ou funcionamento executivo, tarefas comportamentais e ferramentas de neuroimagem. Os instrumentos de autorrelato podem ser respondidos pelos probandos ou por terceiros. A *Escala de Avaliação de Disfunções Executivas de Barkley* e *Questionário de Falhas Cognitivas* são usadas com essa finalidade. As tarefas comportamentais incluem testes como o *Teste de Stroop*, *Teste dos Cinco Dígitos*, *Teste de Cartas de Wisconsin*. As ferramentas de neuroimagem podem ser estruturais ou funcionais, são exemplos a ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons.

Pontos relevantes em relação aspectos psicométricos da avaliação das FE são levantados por Strauss et al. (2006). O primeiro deles se refere ao reconhecimento de que,

apesar de serem fundamentais para as FE, os lobos frontais não são as únicas áreas importante para um bom funcionamento executivo, assim é incorreto classificar testes de FE como *testes de avaliação frontais*. Outro ponto se refere à validade de construto dos testes neuropsicológicos. Nesse contexto, a chamada “impureza da tarefa” se refere a incapacidade de qualquer teste neuropsicológico avaliar somente um processo cognitivo isolado, pois estes são totalmente relacionados. Além disso, fatores como estratégias de resolução de tarefas diferentes e estado motivacional também influenciam no desempenho nestas tarefas. Outro ponto, relacionado à chamada validade de construto, se refere à falta de estudos especificamente com testes neuropsicológicos para a avaliação da magnitude em que estes testes avaliam o que se propõe a avaliar. Finalmente, outro ponto relacionado a validade são as baixas correlações obtidas com a aplicação de versões diferentes de um mesmo teste em momentos diferentes.

Outro ponto importante levantado pelos autores (STRAUSS ET AL. 2006) se refere a confiabilidade dos testes neuropsicológicos. Nesse sentido, é apontado pelos autores a baixa correlação em estudos de teste-reteste destes instrumentos, o que pode se dever justamente pela natureza dos processos executivos (adaptação à novas situações). Entretanto, esta baixa correlação limita a utilidade dos testes de FE em estudos longitudinais. Além disso, estas baixas correlações limitam a aplicação destes instrumentos na realização de diagnósticos, os estabelecimentos de relações entre variados testes neuropsicológicos e a avaliação de mudanças no desenvolvimento assim como também mudanças relacionadas à intervenções neuropsicológicas.

Ainda em relação à avaliação das FE em adultos, Burgess (2003) apresenta uma discussão interessante sobre este tópico. Segundo os autor, pesquisadores e clínicos levam em conta variados aspectos quando realizam a avaliação das FE, que são o tempo, propriedades psicométricas dos testes, expectativas, observações e teorias. Assim, o tempo é uma variável que deve ser levado em conta na aplicação dos testes pois frequentemente é limitado, então deve-se equilibrar o melhor custo benefício em relação aos instrumentos utilizados e os objetivos do estudo ou avaliação. Em relação às propriedades psicométricas dos instrumentos, o avaliador pode se basear principalmente neste aspecto (como correlação teste-reteste) para a escolha dos testes. Já em relação às expectativas, o avaliador pode escolher os instrumentos utilizados em relação ao que ele espera encontrar de acordo com seus objetivos e a variável de interesse (como uma população específica, por exemplo). Outro ponto que pode ser levado em conta pelo avaliador é o relato de terceiros sobre a condição dos indivíduos, o que é bastante

difícil de ser realizado em pesquisa, mas pode ser factível com uso de alguns instrumentos padronizados para este fim. Finalmente, as teorias sobre os determinados processos cognitivos são o que mais frequentemente embasam a escolha do arsenal do neuropsicólogo. Em um estudo sobre os principais instrumentos utilizados pelos neuropsicólogos clínicos na avaliação das FE (RABIN ET AL., 2005), obteve-se um resultado heterogêneo com diferentes porcentagens de preferência, como pode-se observar na Quadro 2.

Quadro 2 - Principais instrumentos usados pelos neuropsicólogos

Ranking	Instrumento	Porcentagem de respondentes
1	<i>WCST</i>	75.5
2	<i>ROCF</i>	42.0
3	<i>Halstead Category Test</i>	40.1
4	<i>Trail Making Test</i>	39.8
5	<i>COWAT</i>	23.5
6	<i>WAIS-R/WAIS-III/WASI Block Design</i>	22.8
7	<i>WAIS-R/WAIS-III</i>	17.0
8	<i>Stroop Test</i>	16.8
9	<i>WAIS-R/WAIS-III Picture Arrangement</i>	11.9
10	<i>Porteus Maze Test</i>	11.6

Fonte: Rabin et al. (2005)

Em outro estudo (BURGESS & ROBERTSON, 2006) os principais sintomas citados pelos cuidadores e pacientes diagnosticados com disfunção executiva foram os apresentados no quadro 3. Tais sintomas podem ocorrer isoladamente, mas é mais provável que ocorram conjuntamente, pela natureza interconectada dos vários sistemas cerebrais e pela frequente necessidade de recrutamento de vários processos em variadas tarefas. Exemplos de instrumentos utilizados pelos psicólogos são o *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)* (WILSON ET AL., 1998), *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)* (ROBBINS ET AL., 1994), *Cognitive Estimates Test* (SHALLICE & EVANS, 1978), *Hayling and Brixton tests* (BURGESS & SHALLICE, 1997), *Multiple*

Errands Test (MET) (SHALLICE & BURGESS, 1991) e o *Iowa Gambling Task (IGT)* (BECHARA ET AL, 1994).

Quadro 3 - Frequência de 20 dos sintomas mais comuns de disfunção executiva

Ranking	Frequência
1	Pensamento abstrato pobre
2	Impulsividade
3	Confabulação
4	Planejamento pobre
5	Euforia
6	Sequenciamento temporal pobre
7	Falta de <i>insight</i>
8	Apatia
9	Desinibição social
10	Motivação variável
11	Afeto superficial
12	Agressão
13	Falta de preocupação
14	Perseveração
15	Inquietação
16	Incapacidade de inibir respostas
17	Dissociação saber-fazer
18	Distraibilidade
19	Tomada de decisão pobre
20	Falta de respeito pelas regras sociais

Fonte: adaptado de Burgess & Robertson (2006).

O BADS (WILSON ET AL., 1998) é uma bateria de testes destinada a prever as dificuldades do dia-a-dia decorrentes da chamada síndrome disexecutiva. É constituído por seis testes e um questionário que possui duas versões, uma para ser preenchida pelo paciente e uma por um avaliador. Estes testes foram projetados para ter alta validade ecológica. O CANTAB (ROBBINS ET AL., 1994), é uma bateria informatizada de 13 testes que avaliam vários domínios cognitivos. No entanto, contém dois testes que avaliam FE, o *ID/ED Shift* e o *Stockings of Cambridge test*. O *Cognitive estimates test* (SHALLICE & EVANS, 1978), é

uma tarefa em que aos pacientes são questionadas 15 perguntas sobre magnitudes cotidianas. O *Hayling and Brixton tests* (BURGESS & SHALLICE, 1997) são compostos por dois testes. No primeiro, os probandos devem completar 30 sentenças em que a última palavra foi omitida. Na primeira metade (condição de iniciação), eles completam as frases com uma palavra que faz sentido. Já na segunda metade (condição de inibição) eles têm que fornecer uma palavra que não faz sentido no contexto da frase. No segundo teste, mostra-se ao examinando um livro de estímulo de 56 páginas, uma página de cada vez. Todas contêm 10 círculos com mesmo arranjo básico. Apenas um círculo é preenchido em cada página e o paciente tem que prever onde será a próxima posição preenchida, com base no que eles observaram nas páginas anteriores. O *Iowa Gambling Task* (BECHARA ET AL, 1994) foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a tomada de decisão, inicialmente em pacientes com lesões na área ventromedial do córtex pré-frontal (CPFVm), baseando-se na teoria dos marcadores somáticos (DAMÁSIO ET AL, 1996). Os autores se fundamentaram na observação de alterações no comportamento social e tomada de decisão em pacientes com lesão no CPFVm que não apresentavam déficits em testes padrões de inteligência, memória de trabalho e outros processos cognitivos.

Especificamente no Brasil, subtestes da *Escala de inteligência Wechsler Para Adultos* (WAIS) (NASCIMENTO, 2005), *Teste de Cartas de Wisconsin* (WCST) (CUNHA et al., 2005), *Figuras Complexas de Rey* (OLIVEIRA & RIGONI, 2010) e *Teste dos Cinco Dígitos* (OLIVEIRA et al., 2014) são bastante utilizados na avaliação neuropsicológica de FE de adultos. A Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-III) (NASCIMENTO, 2005), é um dos mais importantes instrumentos para avaliação clínica de capacidade intelectual de adultos. Contém vários subtestes que avaliam diversos domínios cognitivos, inclusive processos executivos, entre eles memória de trabalho, avaliada com o subtestes *Span de Dígitos*, no qual o probando precisa repetir uma série de dígitos que é lida pelo avaliador, primeiro na ordem ouvida e depois na ordem inversa. O WCST (CUNHA et al., 2005), é uma simulação de jogo de cartas em que o examinando tem que entender as regras para ganhar dinheiro. Esse teste requer a habilidade de desenvolver e manter uma estratégia adequada de resolução de problemas para atingir um objetivo futuro, avaliando diversos processos, entre eles, a flexibilidade cognitiva. Nas *Figuras Complexas de Rey* (NASCIMENTO, 2005), o examinando é requisitado a copiar uma figura e depois de alguns segundos reproduzi-la em uma folha. Este teste avalia construtos como organização perceptual, memória visual e processos executivos como organização. Já no *Teste dos Cinco Dígitos* (OLIVEIRA et al.,

2014) o examinando é solicitado a ler dígitos em quadrados, mas na última deve contar os dígitos, que são incongruentes com a quantidade de dígitos apresentados. Esse teste avalia a velocidade de processamento cognitivo, a capacidade de focar e reorientar a atenção. Além disso, pode-se calcular escores para flexibilidade cognitiva e controle inibitório.

Em uma revisão de instrumentos neuropsicológicos utilizados na avaliação das FE, Chan et al (2008) apontam ainda outros pontos relevantes: funcionalidade, validade ecológica e validade etológica. Em relação à funcionalidade, conceito se refere a participação do indivíduo em na comunidade, na família ou no trabalho. Assim, torna-se fundamental a avaliação do FE executivo nestas dimensões fundamentais na vida diária dos indivíduos, partindo da premissa que estes déficits podem não ficar evidentes em uma avaliação de tarefas laboratoriais. Sobre a validade ecológica das tarefas e testes desenvolvidos, a importância de desenvolver tarefas que tenham semelhança com os desafios enfrentados pelos indivíduos no seu funcionamento diário. Finalmente, na questão da validade etológica, torna-se fundamental o reconhecimento do caráter evolutivo do cérebro, o que nos capacitou a sobrevivência no ambiente ancestral. Assim, os módulos cognitivos que podemos ter desenvolvidos na história evolutiva da espécie se relacionam com esse passado e serão ativados de diferentes maneiras, dependendo de pistas ambientais.

3 CANNABIS

Nessa será apresentada uma visão geral da *cannabis*, assim como um breve histórico do uso de *cannabis* e uma pequena discussão sobre epidemiologia do uso da *cannabis*. Além disso, será introduzido o sistema endocanabinóide, a relação entre *cannabis* e o sistema canabinóide e, finalmente, a relação entre canabinóides exógenos e neurodesenvolvimento.

3.1 Visão geral da Cannabis

Cannabis é a denominação atualmente aceita pela comunidade científica da espécie da planta que a maconha é derivada. Tal espécie pode ser encontrada na variedade de três subespécies: *cannabis indica*, natural dos altos da montanha do Nepal, podendo alcançar três metros; *cannabis ruderalis*, natural da Mongólia e sul da Sibéria, podendo alcançar um metro

e meio e *cannabis sativa*, natural nas savanas africanas, podendo chegar a cinco metros. Em todas as subespécies os sexos são separados, mas os princípios ativos da planta, os canabinóides são mais facilmente encontrados nas plantas femininas (MARCHEL-LOPEZ & RIBEIRO, 2007). Uma ilustração da *cannabis sativa* pode ser observada na Figura 7.

FIGURA 7 - Ilustração de *cannabis sativa*.



Fonte: Sadock, Sadock e Ruiz (2016).

O delta-9-tetraidrocanabinol (delta-9-THC) é o principal canabinóide responsável pelos efeitos psicoativos da *cannabis*. Apesar disso, existem vários outros canabinóides nesta planta (HONÓRIO, ARROIO E DA SILVA, 2006), como pode-se observar no Quadro 4.

Quadro 4 - Diferentes classes de canabinóides e quantidade desses compostos na *cannabis sativa*.

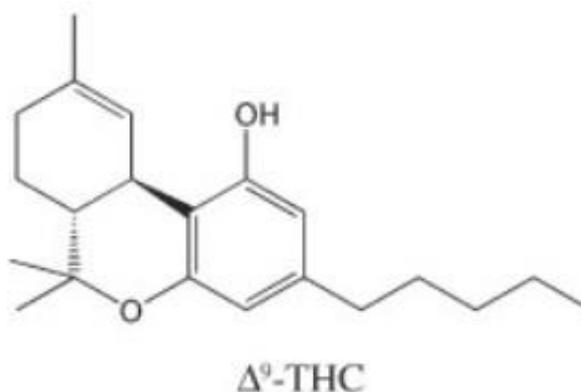
Classe de canabinóide	Número de compostos encontrado na
-----------------------	-----------------------------------

	planta
Canabigerol (CBG)	6
Canabicromeno (CBC)	4
Canabidiol (CBD)	7
Δ (9)-THC	9
Δ (8)-THC	2
Canabicitrol (CBL)	3
Canabielsoin (CBE)	3
Canabinol (CBN)	6
Canabinodiol (CBND)	2
Canabitriol (CBT)	3
Outros canabinóides	13

Fonte: adaptado de Honório, Arroio e da Silva (2006).

Tais princípios ativos encontram-se em maior concentração na resina produzida pelas folhas das plantas, principalmente nos brotos mais altos e nas inflorescências. A potência das preparações de maconha aumentou nos últimos anos devido à melhora das técnicas de agricultura usadas no cultivo, assim as plantas podem conter até 20% de THC. O receptor canabinóide é um membro da família de receptores ligados à proteína G, mais especificamente proteína G inibitória, que por sua vez está ligado a adenilciclase de forma inibitória. Tais receptores se encontram de forma mais densa no cerebelo, gânglios da base e hipocampo, com uma densidade menor no córtex cerebral. Estudos experimentais sugerem que os canabinóides afetam neurônios de monoaminas e GABA (HOWLETT et al., 2002). A figura apresenta a estrutura química do THC.

FIGURA 8 - Estrutura química do THC.



Fonte: Honório, Arroio e da Silva (2006).

Atualmente, muitos pesquisadores estão investigando quais as possíveis aplicações terapêuticas da *cannabis* assim como quais os possíveis danos associados ao seu uso. Em relação às aplicações terapêuticas, componentes da *cannabis* têm sido investigados como possíveis antidepressivos, ansiolíticos, antieméticos, analgésicos e neuroprotetores (MARCHEL-LOPEZ & RIBEIRO, 2007). Em relação aos possíveis danos do uso frequente, uma revisão apontou que o uso na adolescência estava associado com um maior risco de afastamento da escola, desenvolvimento de esquizofrenia, déficits cognitivos e um maior número de acidentes de carro após o uso. Encontrou-se também prejuízo no sistema cardiovascular e uma possível relação com câncer de pulmão, que ainda precisa ser mais replicada (HALL, 2015).

3.2 Histórico do Uso de *Cannabis*

A história do uso da maconha pelos seres humanos remonta a milhares de anos, tendo vários objetivos, como recreativos, fabricação de tecidos e medicinais (ZUARDI, 2006). Existem evidências do uso desta planta para a fabricação de fibras há 4000 anos antes da era comum e de uso medicinal 2700 anos antes desta era. Na China, sugere-se que o uso desta planta pelas propriedades psicotrópicas estava associadas ao xamanismo. Já na Índia as propriedades psicotrópicas e medicinais da *cannabis* eram conhecidas e existem evidências do uso desta planta para diversos fins há 1000 anos antes da era comum. Além disso, ainda antes da era comum, existem evidências do uso de cannabis no Tibete, Pérsia e Europa. No começo do século XVIII, a *cannabis* era usada de forma medicinal na Índia e em vários outros países da Ásia e África. Na América do Sul, sugere-se que seu uso recreativo tenha sido introduzido através

dos escravos que traziam mudas para serem plantadas nos novos países. Já na Europa, o uso se fazia na fabricação de fibras, sem documentação de usos medicinais (TOUW, 1981).

Nos séculos XIX e XX o uso medicinal de *cannabis* na Europa foi introduzido pelo médico irlandês Willian B. O'Shaughnessy e pelo psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau que fizeram contribuições em relação à aplicações terapêuticas da planta. Em meados do século XX, recomendações terapêuticas para o uso de *cannabis* incluíam usos como sedativo ou hipnótico, analgésico e outros usos. Entretanto, já no início do século XX o uso medicinal de *cannabis* começou a diminuir, pela criação de novas vacinas e medicamentos e pela dificuldade de atestar a eficácia dos produtos a base desta planta (FANKHAUSER, 2002).

Além disso, restrições legais para o uso foram criadas em países como os EUA. Foi no fim dos anos 60 que houve um grande crescimento do uso de *cannabis* para fins recreativos além disso um novo interesse da comunidade científica pela *cannabis*, pela maior compreensão que se obteve da composição química da planta. Desde essa década, vários grupos de pesquisa ao redor do mundo se dedicam ao estudo das propriedades psicotrópicas e terapêuticas da *cannabis* assim como vários países começaram a regulamentar e legalizar o uso desta para fins recreativos (ALDRICH, 1997).

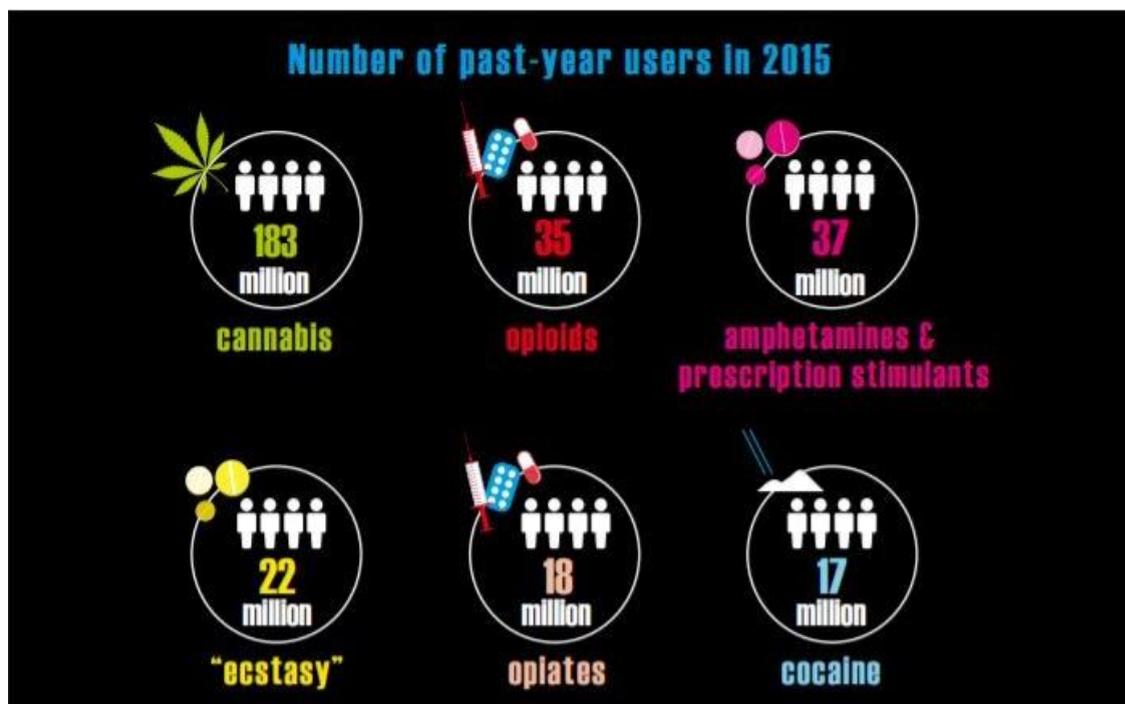
3.3 Epidemiologia do Uso da *Cannabis*

No que se refere ao uso de drogas, dados do mais recente relatório do uso de drogas da Organização Mundial da Saúde (OMS), *Worl Drug Report 2018*, apontam que em 2016 cerca de 275 milhões de pessoas em todo o mundo usaram drogas pelo menos uma vez no ano anterior. Esse número corresponde a 5,6 por cento da população global com idades entre os 15 e os 64 anos (o que é significativa aproximadamente 1 de cada 18 pessoas). Destaca-se no relatório um aumento em 20 milhões de pessoas de 2015 a 2016, provavelmente consequência de um aumento no número global de usuários de *cannabis*, na sua maior parte. Ainda de acordo com este relatório, é estimado que 1 em cada 10 pessoas que usam drogas sofram de transtornos por uso de substâncias. Este número cresceu a cerca de 30,5 milhões de pessoas em todo o mundo em 2016 ou 0,62 % da população global entre 15 e 64 anos (UNODC, 2018).

Em relação ao uso de drogas ilícitas, a *cannabis* permaneceu de longe a droga mais amplamente consumida no mundo em 2016, com algo em torno de 192,2 milhões usuários do último ano (aproximadamente 3,9% da população global entre 15 e 64 anos). Um aumento anual em relação à 2015 da prevalência de uso foi observado no África Central e Ocidental

(13,2 por cento), América do Norte (12,9 por cento) e Oceania (11,0 por cento). Além disso, o uso também continua a aumentar na América do Norte e em muitos países da América Latina. Finalmente, observou-se que o consumo continua alto na Europa Ocidental e Central, com o uso estabilizando-se em países que apresentam alta prevalência, enquanto vários outros países que historicamente tiveram uma baixa prevalência de consumo estão agora relatando um aumento (UNODC, 2018). Um resumo comparativo do número de usuários de drogas ilícitas pode ser observado na Figura 9.

Figura 9 - Número de usuários nos últimos 12 meses.



Fonte: UNODC (2018).

No mundo, a *cannabis* é a droga ilícita mais utilizada tanto entre a população geral como entre os jovens. Uma estimativa global, com base em dados de 130 países, sugere que 13,8 milhões de jovens entre 15 e 16 anos usaram pelo menos uma vez nos últimos 12 meses em 2016, o equivalente a 5,6% da população nesta faixa etária. O uso anual de pessoas de 15 e 16 anos de idade foi ligeiramente maior do que entre a população geral com idade entre 15 e 64 anos. Além de ser a droga ilícita mais consumida no mundo, ela também é a mais amplamente produzida. No período 2010-2016, o cultivo foi relatado em 145 países localizados em variadas regiões. Nestes países residem 94% da total população mundial (UNODC, 2018).

No mais recente estudo epidemiológico sobre uso de drogas realizado no Brasil, o uso durante a vida de maconha nas 108 maiores cidades do país, foi de 8,8%, com uma prevalência de dependentes estimada em 0,5% dos usuários entrevistados. A região Sudeste foi campeã em porcentagem de uso na vida (10,3%) e teve também a maior prevalência de dependentes de maconha, com 1,5% (CARLINI ET AL., 2007).

3.4 O Sistema Endocanabinóide

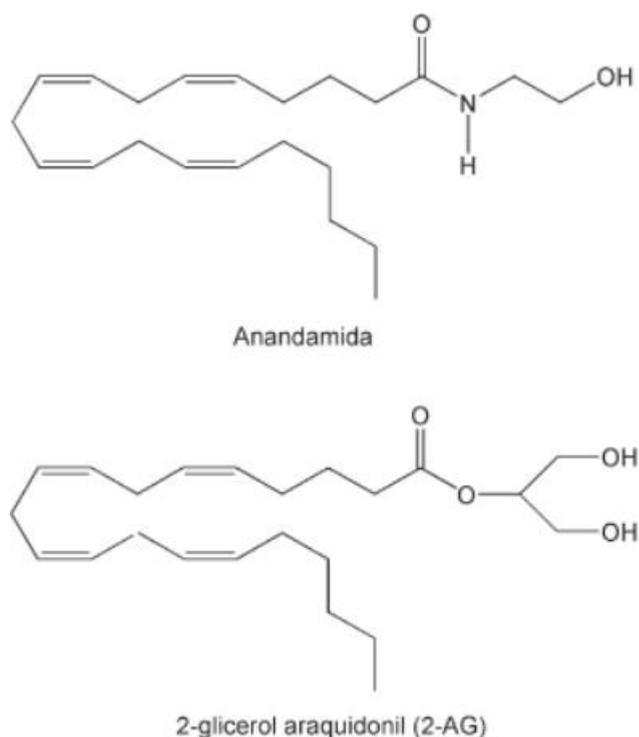
O sistema endocanabinóide é um sistema neuromodulatório envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso, plasticidade sináptica e resposta à estressores endógenos e exógenos. Compõe-se de receptores canabinóides, canabinóides endógenos (endocanabinóides) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides. Este sistema tem um papel importante no processo de neurodesenvolvimento e maturação, processos especialmente prevalentes durante a adolescência (CURRAN ET AL, 2016).

Os endocanabinóides são lipídios bioativos produzidos endogenamente que ativam os receptores canabinóide. O ser humano produz dois tipos de endocanabinóides: N-araquidonoiletanolamina (anandamida) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A anandamida foi descoberta primeiramente no cérebro de porco e depois em cérebros de outros animais, já o 2-AG foi primeiramente isolado em um intestino canino. Uma característica dessas moléculas é que elas mimetizam parcialmente os efeitos de moléculas de *cannabis* no sistema nervoso central. Diferentemente de outros neurotransmissores, essas moléculas são produzidas sobre demanda para serem liberadas. Além disso, apresentam diferentes níveis de afinidades com os receptores canabinóides (CB 1 e CB2): enquanto o 2-AG é um agonista de alta eficácia para os receptores CB1 e CB2, a anandamida é um agonista de baixa eficácia nos receptores CB1 e um agonista de eficácia muito baixa nos receptores CB2 (HOWLETT et al., 2002). Apesar das semelhanças na estrutura química, estes canabinóides são sintetizadas e degradadas por diferentes caminhos enzimáticos, que conferem diferentes papéis fisiológicos e fisiopatológicos para estes dois endocanabinóides (LU e MACKIE, 2016).

Os receptores canabinóides, CB1 e CB2, são receptores acoplados à proteína G. Receptores CB1 existem em alta densidade no cérebro exceto em alguns centros do tronco cerebral. Assim, são particularmente densos no córtex cerebral, hipocampo, gânglios basais e cerebelo. Eles também são expressos em nervos sensoriais e sistema nervoso autônomo. Por sua vez, os receptores CB2 são abundantemente expressos em células hematopoiéticas

(precursores da medula óssea vermelha) e no sistema imunológico, incluindo baço, amígdalas, medula óssea e leucócitos. Acreditava-se que esses receptores não existiam no cérebro mas foram identificados posteriormente em áreas como células endoteliais cerebrovasculares, microglia e neurônios pós-sinápticos. As enzimas metabolizadoras de endocanabinóides são principalmente duas: ácido graxo amido hidrolase (AGAH) para anandamida e 2-AG e monoacilglicerol lipase (MAG lipase) para 2-AG. Estas enzimas hidrolisam anandamida em ácido araquidônico e etanolamina e 2-AG em ácido araquidônico e glicerol, que são reciclados para formar fosfolipídios que pode integrar-se na membrana celular (LU & ANDERSON, 2017). Na Figura 10 pode-se observar a estrutura química da anandamida e do 2-AG.

Figura 10 - Estrutura química da anandamida e do 2-AG.



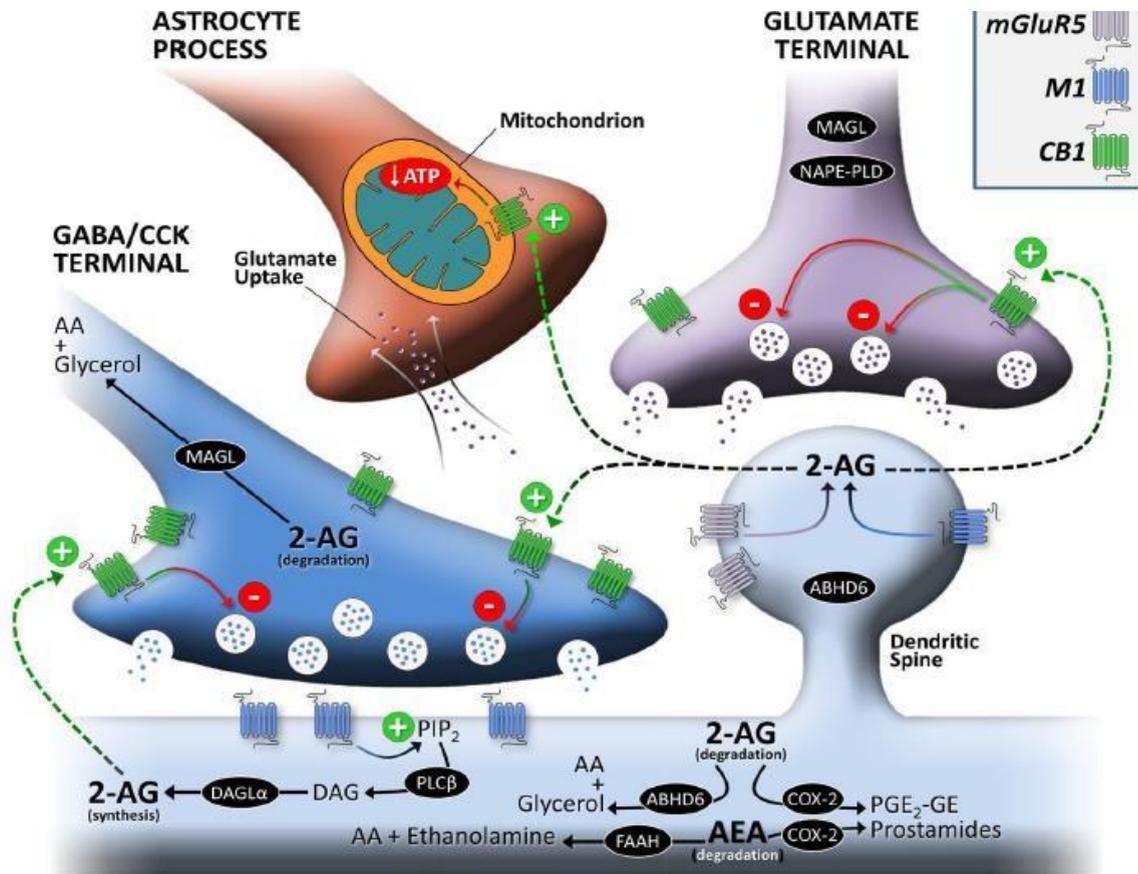
Fonte: Honório, Arroio e da Silva (2006).

Vários fatores sugerem que os endocanabinóides são mensageiros retrógrados, incluindo a localização pré-sináptica dos receptores CB1, sua habilidade de inibir a transmissão sináptica, a localização pós-sináptica de algumas enzimas sintetizadoras de canabinóides além da observação de que a atividade pós-sináptica aumenta a produção de canabinóides. Três formas básicas de plasticidade sináptica mediada por endocanabinóides atuando como mensageiros retrógrados foram descritas: supressão da inibição/excitação

induzida por despolarização, supressão da inibição/excitação induzida por metabotrópicos e depressão de longo/curto prazo mediada por endocanabinóides (LU e MACKIE, 2016).

A supressão da inibição/excitação induzida pela despolarização é encontrada em muitos neurônios. É a supressão transitória do *input* inibitório/excitatório em um neurônio após a forte ativação (potencial de ação repetido ou uma despolarização gradual) que dura por algumas dezenas de segundos. Da mesma forma, a supressão da inibição/excitação induzida por metabotrópicos é uma forma similarmente onipresente de plasticidade sináptica de curto prazo mediada por endocanabinóides. Já depressão de longo prazo (DLP) é uma forma onipresente de inibição duradoura da força sináptica e é provocada por múltiplos mecanismos. Os endocanabinóides podem induzir DLP homossináptica e heterossináptica. A primeira ocorre na sinapse que está sendo estimulada enquanto a segunda ocorre nas sinapses adjacentes às sinapses estimuladas (KANO ET AL, 2009). Uma visão geral do sistema canabinóide em uma sinapse pode ser observada na Figura 11.

Figura 11 - Visão geral do sistema endocanabinóide em uma sinapse.



Fonte: Lu e Mackie (2016).

3.5 *Cannabis* e o Sistema Canabinóide

Os canabinóides exógenos, como o tetraidrocanabinol (THC), produzem seus efeitos através de suas interações com os receptores canabinóides. Assim, como o consumo de canabinóides exógenos afeta o funcionamento deste sistema, é bastante plausível que o consumo crônico no início da adolescência influencie o neurodesenvolvimento (CURRAN ET AL, 2016). Em relação ao THC e anandamida, ambos são ambos definidos como agonistas de baixa eficácia. Em condições de baixa densidade de receptores, podem agir como antagonistas dos efeitos do 2-AG na sinalização de CB1. Apesar disso, em outros sistemas, THC e anandamida são agonistas de receptores CB1 (LU e MACKIE, 2016).

Evidências sobre a atuação do THC como agonista e antagonista dos receptores vêm de estudos em que repetidas doses de rimonabante, um antagonista CB1, atenua modestamente as medidas de “viagem” dos usuários. Do mesmo modo, rimonabante não elicia sintomas de abstinência em pessoas submetidas a doses moderadas de THC em ambientes controlados. Entretanto, o oposto acontece com roedores submetidos a altas doses de THC. Estes resultados podem ser explicados pela baixa eficácia do THC, juntamente com sua ocupação esparsa, e podem assim estar relacionados aos pequenos efeitos agudos encontrados em amostras da população, em comparação com estudos experimentais (LU e MACKIE, 2016).

Em estudos com modelos animais de dependência de *cannabis*, encontrou-se que, assim como outras drogas, o uso de canabinóides desencadeia a ativação de neurônios dopaminérgicos na área mesolímbica, com suas características reforçadoras. Além disso, sintomas de abstinência estão relacionados a alterações de fatores liberadores de corticotrofinas nesta mesma área (MALDONADO & FONSECA, 2002).

Em relação aos mecanismos neurobiológicos responsáveis pelos déficits cognitivos encontrados em vários estudos com usuários de *cannabis*, Mizrahi, Watts e Tseng (2017) desenvolveram uma revisão da literatura para investigar essa questão. Nos seus resultados, encontraram que a ativação do córtex pré-frontal em tarefas de memória de trabalho segue uma curva de “U” invertido. Ou seja, mudanças para a esquerda na curva de atividade acontecem quando a demanda excede a capacidade funcional e a ativação cortical diminui. Nesse sentido, padrões de atividade encontrados em usuários de *cannabis* pode refletir maior

ativação em tarefas pouco demandantes cognitivamente e mudanças fracas relacionadas às demandas das tarefas. Além disso, recrutamento de áreas adicionais parecem se relacionar com mecanismos compensatórios. Em relação aos possíveis déficits relacionados às tarefas, eles parecem desaparecer após um período de abstinência e recuperação de densidade de receptores sinápticos. Entretanto, outras alterações parecem poder persistir, mesmo após um período de abstinência (MIZRAHI, WATTS E TSENG, 2017).

3.6 Canabinóides Exógenos e Neurodesenvolvimento

Variadas pesquisas apontam o possível envolvimento do sistema endocanabinóide em variados processos cognitivos como memória, aprendizagem, sono e atenção e outros processos que são produto da maturação cerebral, mas o papel específico deste sistema ainda está para ser elucidado. Assim, estudos começaram a ser desenvolvidos com o objetivo específico de estudar o possível impacto dos canabinóides no neurodesenvolvimento, ambos em humanos e em animais (SUNDRAM, 2006). Na figura 12 temos um exemplo de áreas cerebrais onde os canabinóides atuam.

Figura 12 - Áreas cerebrais em que canabinóides atuam.



Fonte: Honório, Arroio e da Silva (2006).

Dois estudos de longitudinais de coortes estendidos, com início em 1978 e 1982, avaliaram variáveis comportamentais e cognitivas de crianças expostas no útero à *cannabis*. O Estudo Prospectivo Pré-natal de Ottawa (OPPS, na sigla em inglês) (FRIED, 2002) e o Projeto

de Desenvolvimento Infantil e Práticas Maternas (MHPCDP, na sigla em inglês) (DAY ET AL., 1992). Tais estudos relataram anormalidades como hipertelorismo e epicanto em filhos de usuárias pesadas, um aumento de cinco vezes de características semelhantes à síndrome alcoólica fetal e reduções consistentes no peso de nascimento (aproximadamente 100 g), tamanho e comprimento da cabeça nestes bebês. Nestes dois estudos, foram apontados déficits em memória, aprendizagem e raciocínio nas crianças aos 3 anos e dificuldades no raciocínio visuoespacial aos 12 anos. Finalmente, encontrou-se maiores sintomas de comportamento antissocial, sintomas de depressão e uso de drogas em posteriores avaliações.

Outra linha de pesquisa investiga diferenças no tecido cerebral de fetos expostos a cannabis e fetos que não foram expostos (WANG ET AL., 2003). Em relação aos segundos, estudos com fetos de 20 semanas encontraram que a distribuição do RNAm do receptor CB1 nessa idade é muito diferente do padrão adulto com um grande nível de expressão nas regiões CA2 e CA3 do hipocampo e no complexo nuclear basal da amígdala. Em contraste com o tecido cerebral do adulto, onde a distribuição de RNAm do CB1 e níveis de proteína são altamente presentes no cerebelo, gânglios basais e outras regiões corticais, pouco sinal foi encontrado no tecido dos fetos, nestas regiões. Já com relação ao tecido cerebral de fetos expostos à *cannabis*, observou-se uma redução no RNAm do receptor de dopamina D2 no complexo nuclear basal da amígdala com uma pequena redução no núcleo accumbens (mas apenas para homens).

Já em estudos com animais expostos no período pré-natal (VIVEROS ET AL., 2005), encontrou-se que alterações substanciais nos sistemas dopaminérgicos e opióides e alterações menores nos sistemas serotoninérgicos, gabaérgicos, glutamatérgicos e de canabinóides endógenos. Tais alterações se refletem em impactos na atividade motora, comportamento, memória, interação social e funcionamento neuroendócrino de animais adultos.

4 FUNÇÕES EXECUTIVAS E *CANNABIS*

No que concerne aos estudos objetivando analisar o impacto do uso de *cannabis*, vários estudos foram desenvolvidos. Schreiner e Dunn (2012) realizaram duas metanálises com o objetivo de investigar possíveis déficits cognitivos em usuários de *cannabis*. Como resultado, encontraram déficits no grupo de usuários, relativos à não usuários, em todos os domínios cognitivos analisados. O tamanho do efeito encontrado neste estudo foi bastante pequeno (-0,29), entretanto, tornando difícil estimar os possíveis impactos clínicos decorrentes do consumo. Estes resultados não foram encontrados quando os mesmos autores fizeram uma nova metanálise em que incluíram apenas estudos em que participantes estavam há mais de 28 dias sem fazer uso da droga, o que exclui possíveis efeitos de abstinência e efeitos residuais da droga no corpo (SCHREINER & DUNN, 2012). Em consonância com estes resultados, Schulte et al. (2014) em uma revisão sistemática de estudos longitudinais que utilizaram variadas ferramentas de avaliação neuropsicológica, com o objetivo de investigar uma possível recuperação neurocognitiva depois da abstinência sustentada em indivíduos dependentes de variadas drogas, não encontraram déficits cognitivos em usuários de *cannabis*.

Uma revisão sistemática recente (Broyd, 2016) investigou quais possíveis sub habilidades executivas estariam afetadas pelo uso de *cannabis*. As sub habilidades executivas investigadas revelam possíveis déficits na memória de trabalho de usuários crônicos em tarefas de lembrança imediata (FRIED, WATKINSON & GRAY, 2005), raciocínio verbal (WADSWORTH, 2005), *n-back* verbal (HERZIG, NUTT & MOHR, 2014) mas não em tarefas de memória de trabalho verbal (BECKER, COLLINS & LUCIANA, 2014; GRANT ET AL, 2012) ou *digit span* (MACHER & EARLEYWINE, 2012; GRUBER ET AL, 2012).

Em contrapartida, a inibição do comportamento mostrou resultados inconclusivos (CRANE, SCHUSTER, GONZALEZ, 2013; DOUGHERTY, 2013; GONZALEZ et al., 2012; GRANT et al., 2012; GRIFFITH-LENDERING, 2012; LISDAHL & PRICE, 2012; MORENO et al., 2012; VIVAS et al., 2012), enquanto que na flexibilidade cognitiva, planejamento, raciocínio, solução de problemas e controle de interferência, o uso de *cannabis* não resultou em impacto no funcionamento executivo dos usuários (COUSIJN ET AL, 2013; FISK & MONTGOMERY, 2008; HARVEY ET AL, 2007; HERZIG, NUTT & MOHR, 2014; HOOPER, WOOLLEY & DE BELLIS, 2014; LISDAHL & PRICE, 2012; TAIT, MACKINNON & CHRISTENSEN, 2011). Entretanto, outros estudos sugeriram declínio executivo em usuários, em comparação com não usuários (GRUBER ET AL, 2012;

SCHOLES & MARTIN-IVERSON, 2010; WHITLOW ET AL, 2004; FONTES ET AL, 2011).

A tomada de decisão, um processo cognitivo em que se utiliza as sub habilidades executivas (DIAMOND, 2013), também foi investigada na sua relação com o uso de drogas (BECHARA, DOLAN & HINDES, 2002). Neste domínio, os resultados também são mistos. Vários estudos que avaliaram tomada de decisão, utilizando tarefas como *Iwoa Gambling Task* e *Cambridge Gamble Task*, os usuários de *cannabis* mostraram desempenho reduzido (BECKER, COLLINS & LUCIANA, 2014; FRIDBERG ET AL, 2010; GRANT ET AL, 2012; MORENO ET AL, 2012; SOLOWIJ ET AL, 2012; WHITLOW ET AL, 2004). Entretanto, em outros estudos, os pesquisadores não encontraram tais déficits (DOUGHERTY, 2013; GILMAN ET AL, 2012; GONZALEZ ET AL, 2012; HERMANN ET AL, 2009; SHANNON ET AL, 2010; VERDEJO-GARCIA ET AL, 2007). Um resumo destes estudos pode ser observado no quadro 5.

Quadro 5 - Resumo dos estudos sobre o impacto do uso de cannabis nas funções executivas.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Resultados
Schreiner & Dunn	2012	Metanálise	Participantes com vários padrões de uso	Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em vários domínios cognitivos (resultado não encontrado com usuários abstinentes)
Schulte et al.	2014	Revisão sistemática de estudos longitudinais	Participantes da comunidade	Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em vários domínios cognitivos

Becker, Collins & Luciana; Fried, Watkinson & Gray; Grant et al; Gruber et al; Macher & Earleywine; Wadsworth.	2014, 2005, 2012, 2012, 2012, 2005	Estudos transversais quase-experimentais	Participantes com vários padrões de uso	Resultados mistos encontrados em relação à memória de trabalho
Crane, Schuster, Gonzalez; Dougherty; Gonzalez et al; Grant et al; Griffith-Lendering; Lisdahl & Price; Moreno et al; Vivas et al.	2013, 2013, 2012, 2012, 2012, 2012, 2012, 2012	Estudos transversais quase-experimentais	Participantes com vários padrões de uso	Resultados mistos encontrados em relação à inibição do comportamento
Cousijn et al; Fisk & Montgomery; Harvey et al; Herzig, Nutt & Mohr; Hooper, Woolley & de Bellis; Lisdahl & Price; Tait, Mackinnon & Christensen; Gruber et al; Scholes & Martin-Iverson; Whitlow et al; Fontes et al.	2013, 2008, 2007, 2014, 2014, 2014, 2011, 2012, 2010, 2004, 2011	Estudos transversais quase-experimentais	Participantes com vários padrões de uso	Resultados mistos encontrados em relação à flexibilidade cognitiva
Becker, Collins & Luciana; Fridberg et al; Grant et al; Moreno et al; Solowij et al; Whitlow et al; Dougherty; Gilman et al; Gonzalez et al; Hermann et al; Shannon et al; Verdejo-Garcia et al.	2014, 2010, 2012, 2012, 2012, 2004, 2013, 2012, 2012, 2009, 2010, 2010	Estudos transversais quase-experimentais		Resultados mistos encontrados em relação à tomada de decisão

Fonte: o autor (2020).

Fatores como como idade de início do uso da droga, frequência do uso, interação com outras substâncias e forma de uso, parecem ser fundamentais em relação aos possíveis impactos do uso de cannabis (BROYD, 2016). Assim, em relação à dependência, estima-se que 10% tornem-se dependentes de cannabis (HALL, 2015). Segundo a OMS, usuários pesados são aqueles que usaram de forma diárias nos últimos trinta dias. Neste sentido,

poucos pesquisadores se propuseram a estudar usuários que tinham um padrão moderado de uso e que não apresentavam sintomas de dependência (COHEN ET AL, 2017; GRIFFITH-LENDERING, 2012; MORENO ET AL, 2012), que se constituem como a maioria dos usuários de *cannabis*.

Especificamente entre usuários moderados, Moreno et al (2012) investigaram impulsividade, traços de busca de sensações, tomada de decisão impulsiva e controle inibitório entre usuários recreativos de *cannabis*, bebedores compulsivos e não usuários de drogas. Nos resultados, apontou que o uso de *cannabis* parece estar associado a disfunções em várias facetas do comportamento impulsivo.

Com uma amostra de participantes como este mesmo padrão de uso, Griffith-Lendering, (2012) investigou o controle inibitório e a impulsividade, avaliados com tarefas computadorizadas e uma escala de auto relato (BIS-11). Nas tarefas computadorizadas, os usuários recreativos se mostraram com menor inibição em uma tarefa que envolvia componentes emocionais e não mostraram déficits em uma tarefa de inibição cognitiva. Na escala de autorrelato, os usuários apresentaram maior impulsividade em situações cotidianas. Nas suas conclusões, os autores apontaram que fatores contextuais podem afetar o desempenho em tarefas que avaliam o mesmo construto.

Cohen et al (2017) investigou possíveis déficits em FE entre usuários de canabinóides sintéticos, usuários recreativos de *cannabis* e não usuários. Nos resultados, os autores apontaram que prejuízos na memória de trabalho, memória de longo prazo e inibição de resposta foram observados entre os usuários de canabinóides sintéticos comparados a usuários recreativos de *cannabis* e não usuários, não encontrando diferenças no desempenho executivo entre usuários recreativos de *cannabis* e não usuários. Um esquema com os estudos e resumo dos resultados pode ser observado na tabela 4.

Um construto intimamente relacionado FE é impulsividade (BICKEL, 2007), um traço presente em várias psicopatologias (Kulacaoglu & Kose, 2018), incluindo transtornos por uso de substâncias (De Wit, 2009). Em estudos investigando este traço de personalidade em usuários de *cannabis*, estudos apontaram não existir déficits em tarefas de inibição (GRUBER ET AL, 2012), enquanto outros estudos encontram maiores níveis de impulsividade em usuários, em medidas de autorrelato (GRUBER ET AL, 2011; SILVERE ET AL, 2011; CHURCHWELL, 2010).

Tendo em vista tal literatura, nossas hipóteses foram existiriam diferenças entre usuários e não-usuários nos componentes específicos das FE, na impulsividade e na tomada de decisão.

5 OBJETIVOS

Geral:

- Investigar os efeitos do uso crônico moderado de *cannabis* no funcionamento executivos em adultos jovens.

Específicos

- Avaliar o desempenho nas medidas neurocognitivas de controle inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão em usuários de *cannabis* e os não usuários.
- Comparar o desempenho nas medidas de controle inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão entre em usuários de *cannabis* e não usuários.
- Investigar os níveis de impulsividade entre em usuários de *cannabis* e não usuários.

6 MÉTODO

Nesta seção será apresentada a amostra utilizada no estudo, os critérios de inclusão e exclusão utilizados, instrumentos empregados no trabalho, os procedimentos realizados e, finalmente, análises estatísticas realizadas.

6.1 Amostra

A população estudada foi constituída por alunos de graduação maiores de 18 anos da Universidade Federal de Pernambuco. A amostragem de conveniência (não-aleatória) incluiu 30 participantes usuários de *cannabis* e 30 participantes não usuários. Com relação aos dados sócios demográficos, no grupo de usuários, 17 foram do sexo masculino e 13 do feminino, já no grupo de não-usuários, 18 foram do grupo masculino e 12 do grupo feminino, com idade média de 22 e desvio padrão de 2,2 entre os usuários e 22 anos e desvio padrão de 4,1 anos no grupo controle.

6.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram:

Grupo de usuários

- Ter de 18 a 31 anos de idade;
- Ser usuário de *cannabis* por no mínimo 1 ano;
- Não apresentar traços de dependência de *cannabis*;
- Não ser usuário de nenhuma droga ilícita;
- Não apresentar nenhum tipo de lesão ou disfunção neurológica (traumatismo cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular encefálico) ou psiquiátrico (transtorno bipolar, esquizofrenia, ciclotimia);
- Não usar nenhum tipo de substância estimulante no dia da avaliação neurocognitiva;
- Não usar *cannabis* 24 horas antes da avaliação neurocognitiva.

Grupo de não-usuários:

- Ter de 18 a 31 anos de idade;
- Não ser usuário de *cannabis*;
- Não ser usuário de nenhuma droga ilícita;
- Não apresentar nenhum tipo de lesão ou disfunção neurológica (traumatismo cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular encefálico) ou psiquiátrico (transtorno bipolar, esquizofrenia, ciclotimia);
- Não usar nenhum tipo de substância estimulante no dia da avaliação neurocognitiva.

6.3 Instrumentos

Utilizou-se tal bateria de testes por serem testes com um tempo razoável de execução, por avaliarem componentes específicos das FE e por possuírem bons índices psicométricos na população brasileira.

Questionário sociodemográfico e sobre padrão de uso de drogas (veja-se Anexo B)

Este questionário foi desenvolvido para coletar informações sobre dados sócio-demográficos e padrão de uso de drogas (*cannabis*, nicotina, álcool e outras drogas ilícitas) dos sujeitos (frequência do uso, tipo de drogas, quantidade, idade de início do uso).

Escala de Severidade de Dependência – SDS (veja-se Anexo C)

A Escala de Severidade de Dependência foi usada para avaliar possíveis traços de dependências de substâncias, baseando-se nos critérios do DSM-V (CUENCA-ROYO ET AL., 2012). É composta pelos itens “Você acha que o seu uso de maconha está fora de controle?”, “A ideia de não ter maconha o deixa ansioso ou preocupado? ”, “Você se preocupa com o seu uso de maconha? ” e “Quão difícil você acha ficar sem maconha? ”. Esta escala pode ser observada no apêndice.

Escala de Ansiedade de Beck – BAS (veja-se Anexo D)

A Escala de Ansiedade de Beck foi utilizada para avaliar traços de ansiedade para a população brasileira (CUNHA, 2001). É composta por itens que avaliam sintomas ansiosos nos últimos sete dias, numa *escala Likert* (*Absolutamente não, Levemente, Moderadamente e Gravemente*). Exemplos de itens: “Dormência ou formigamento”, “Sensação de Calor”, “Tremores nas Pernas” e “Incapaz de Relaxar”. Esta escala pode ser observada no apêndice.

Escala de Depressão de Beck- BDS (veja-se Anexo E)

A Escala de Depressão de Beck foi utilizada para avaliar traços de depressão (CUNHA, 2001). É composta por itens que avaliam sintomas depressivos nos últimos sete dias passados, cada item é uma afirmação que pode variar em gradação. Exemplos de um item: “Não me sinto triste”, “Eu me sinto triste”, “Estou sempre triste e não consigo sair disto” e “Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar”. Esta escala pode ser observada no apêndice.

Span de Dígitos Inverso

Na segunda parte desta tarefa, que visa avaliar memória de trabalho, uma série de dígitos é lida e o probando é solicitado a repeti-la de forma inversa. Assim, são contabilizados o número de dígitos que o probando consegue repetir de forma inversa corretamente.

Teste de Trilhas (Parte B) (TMT-B) (veja-se Anexo H)

Na segunda parte desta tarefa (parte b), que objetiva avaliar flexibilidade mental, é solicitado aos probandos que liguem círculos, em uma folha de papel, de forma alternada, contendo letras e números, medindo-se o tempo de execução. Este teste pode ser observada no apêndice.

Teste de Stroop (Versão Victoria) (veja-se Anexo G)

Nesta tarefa, que avalia atenção e inibição do comportamento, os probandos são solicitados à falarem em voz alta, o mais rápido possível, observando uma cartela entregue a eles, cores de um conjunto de letras “x”, de palavras e de palavras contendo nomes de cores, respectivamente. No último caso, os nomes das cores contrastam com a cor em que a palavra está escrita. Com este instrumento, mede-se o tempo de execução e o número de erros cometidos não corrigidos (KULAIIF, 2005). Este teste pode ser observada no apêndice.

Tarefa de Aposta de Iowa (IGT) (BECHARA, 1994) (veja-se Anexo I)

Esta é uma tarefa computadorizada que visa analisar a tomada de decisão dos probando através de uma simulação de jogos de cartas em que o indivíduo tem o objetivo de ganhar o máximo possível de dinheiro, com as jogadas que tem disponível. Assim, têm-se quatro baralhos em que nos dois primeiros (A e B) ganha-se mais dinheiro e perde-se mais, à longo prazo e nos dois últimos ganha-se menos dinheiro a curto prazo e perde-se menos, à

longo prazo. Neste caso, contabiliza-se o número de jogadas em cada baralho e o padrão de escolha em cinco blocos de 20 jogadas cada, totalizando cem jogadas, no total.

Escala de impulsividade de Barrat – BIS 11 (PATTON, STANFORD & BARRATT, 1995) (veja-se Anexo F)

A *Escala de Impulsividade de Barrat* é uma escala que visa avaliar traços de impulsividade, foi validada e adaptada para o Brasil por Malloy-Diniz et al. (2010), apresentando bons índices psicométricos para a população brasileira. É uma *escala Likert* (Raramente/Nunca, Às vezes, Ocasionalmente e Quase sempre/Sempre). É composta pelos fatores *impulsividade motora, por não-planejamento e desatenção*. Exemplos de itens: “Eu planejo tarefas cuidadosamente”, “Eu faço coisas sem pensar”, “Eu tomo decisões rapidamente” e “Eu sou despreocupado (confio na sorte, “desencanado”).

6.4 Procedimentos

Tipo de estudo

Após o estudo ser aprovado pelo comitê de ética da instituição (UFPE) (comprovante nº 141627/2017), participantes foram recrutados por meio de redes sociais e no campus da universidade, através de panfletos que foram deixados em vários departamentos e através de um *post* no grupo do *Facebook* da Universidade (*UFPE Oficial*). Nos panfletos os interessados a entraram em contato por *WhatsApp* e no *Facebook* o contato era feito pelo aplicativo *Messenger*. Nesse contato inicial, eram esclarecidas dúvidas e explicados os como era feita a avaliação. Tendo sanada todas dúvidas, os participantes escolhiam o dia e a hora mais adequada para eles. Os horários disponíveis eram de 9 horas até as 17 horas de segunda à sexta-feira.

Antes da avaliação, foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. As avaliações foram realizadas individualmente no Centro de Filosofia e Ciências Humanas (CFCH-UFPE), no *Laboratório de Neurociência Cognitiva (LNeC)*, com duração de 45 minutos. Para a avaliação, foi solicitado que os participantes usuários ficassem 24 horas, no mínimo, sem usar *cannabis* e a todos os participantes que não tomassem nenhum estimulante antes da avaliação (cafeína, Coca-Cola). As avaliações foram todas individuais, com a realização de uma avaliação com cada participante.

Inicialmente foram aplicados o questionário sócio demográfico, BAS e BDS. A partir destas informações foram excluídos: 1) diagnóstico psiquiátrico ou neurológico, 2) uso de

medicamentos psiquiátricos ou neurológicos, 3) usuários diários de *cannabis*, 4) usuários de álcool, nicotina ou outras drogas de forma moderada e 5) score acima do nível leve na BAS e BDS (>19) e 6) usuários com escores elevados na SDS (>7). No total, 6 pessoas foram excluídas por uso de medicamentos psiquiátricos, diagnóstico psiquiátrico e scores alto de ansiedade ou depressão. Os instrumentos para avaliação das FE foram alternados de forma aleatória para diminuir a possibilidade de influência da ordem dos testes no desempenho dos participantes.

6.5 Análises Estatísticas

O programa SPSS 23.0 foi utilizado para a tabulação dos dados e análises dos resultados. Inicialmente foram usadas estatísticas descritivas para apresentação dos dados sociodemográficos dos participantes, sobre padrão de uso dos usuários de *cannabis* e resultados dos testes e escalas. Após essa etapa, o utilizou-se o teste *Kolmogorov-Smirnov* para analisar a distribuição dos dados. Assim, utilizou-se o teste *t de student* para os dados distribuídos normalmente e o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* para a comparação entre os grupos quando os dados foram normalmente distribuídos (AGRESTI & FINLAY, 2012). Para a análise da consistência interna da escala utilizada utilizou-se o *Alfa de Conbrach*. Finalmente, foi estimado o tamanho do efeito (Cohen, 1968).

7 RESULTADOS

Nesta seção, serão apresentados os dados sociodemográficos da amostra, assim como o padrão de uso dos usuários. Além disso, serão apresentados o resultados da análise da normalidade dos dados e, finalmente, resultado dos testes comparativos realizados.

7.1 Dados Sociodemográficos e de Padrão de Uso

O resumo dos dados sociodemográficos, uso de álcool e nicotina e escores de depressão e ansiedade para os dois grupos são apresentados na Tabela 1. Os participantes usaram *cannabis*, em média, 12,86 ocasiões nos últimos trinta dias com uma média de 1,76 cigarros por ocasião. A idade média do início do uso foi de 17,79 anos com o tempo médio sendo de 4,2 anos.

Tabela 1 - Dados descritivos sobre padrão de uso de álcool, nicotina e drogas ilícitas e escores de depressão e ansiedade participantes com os desvios padrões entre parênteses.

Variável	Usuários	Controle
Álcool (30 dias)	3,27 (4,2)	1,7 (1,9)
Nicotina (30 dias)	9,7 (12,8)	0,03 (0,183)
Drogas ilícitas (30 dias)	0,87 (2,9)	0,03 (0,183)
BAS	9,3 (6,4)	9,5 (6,8)
BDS	10,0 (9,3)	9,4 (7,8)

Fonte: o autor (2020)

Tabela 2 - Dados descritivos sobre escores de dependência e padrão de uso de *cannabis* entre os usuários. Os desvios padrões estão entre parênteses.

Variável	Usuário
SDS	2,3
Cannabis (30 dias)	12,4 (10,2)
Cigarros (por ocasião)	1,7 (0,8)
Idade de início do uso	17,8 (2,3)
Tempo médio de uso	4,2 (2,7)

Fonte: o autor (2020)

7.2 Análise da Normalidade dos Dados

Em relação à normalidade dos dados, o teste de *Kolmogorov-Sminorv* indicou que os dados não se distribuíam normalmente ($p < 0,05$) assim usou-se estatística não-paramétrica. A exceção foram os dados da escala de impulsividade que apresentou uma distribuição normal ($p = 0,2$) e assim utilizou-se um teste paramétrico.

7.3 Resultado dos Testes

Span de Dígitos Inverso - SDI

Em relação à memória de trabalho, não foi encontrado diferenças significativas entre os grupos de usuários e não-usuários nesta tarefa ($U = 422,0$; $z = -0,440$; $p = 0,660$; $r = -0,056$).

Teste de Trilhas Parte B (TTB)

Em relação à flexibilidade cognitiva, também não se encontrou diferenças significativas entre os grupos de usuários e não usuários nesta tarefa ($U = 363,5$; $z = -1,279$; $p = 0,201$; $r = -0,165$).

Teste de Stroop

Em relação à inibição do comportamento, diferenças significativas não foram apontadas entre os grupos de usuários e não usuários nesta tarefa, no cartão 1 (segundos: $U = 416,5$; $z = -0,498$; $p = 0,618$; $r = -0,06$; erros não corrigidos: $U = 437,0$; $z = -0,345$; $p = 0,730$; $r = -0,04$), cartão 2 (segundos: $U = 377,5$; $z = -1,077$; $p = 0,281$; $r = -0,13$; erros não corrigidos: $U = 435,0$; $z = -0,463$; $p = 0,644$; $r = -0,05$) ou cartão 3 (segundos: $U = 325,0$; $z = -1,855$; $p = 0,064$; $r = -0,23$; erros não corrigidos: $U = 437,0$; $z = -0,285$; $p = 0,775$; $r = -0,03$).

Tarefa de Aposta de Iwoa (IGT)

Em relação à tomada de decisão, não foram encontradas diferenças significativas nas escolhas dos baralhos A ($U = 336,0$; $z = -1,690$; $p = ,091$; $r = -0,21$), B ($U = 399,0$; $z = -0,757$; $p = 0,449$; $r = -0,09$), C ($U = 365,5$; $z = -1,253$; $p = 0,210$; $r = -0,16$) ou D ($U = 354,000$; $z = -1,423$; $p = 0,155$; $r = -0,18$). Em relação à tendência em blocos de 20 escolhas, também não se encontrou diferenças nos blocos 1 ($U = 404,5$; $z = -,683$; $p = 0,495$; $r = -0,08$), 2 ($U = 388,5$; $z = -,921$; $p = 0,357$; $r = -0,11$), 3 ($U = 448,5$; $z = -,210$; $p = 0,982$; $r = -0,02$), 4 ($U = 436,0$; $z = -,210$; $p = 0,834$; $r = -0,02$) ou 5 ($U = 414,0$; $z = -,537$; $p = 0,591$; $r = -0,06$). Na tendência geral, os resultados também não apontaram diferenças ($U = 447,5$; $z = -,037$; $p = 0,970$; $r = -0,004$).

Escala de Impulsividade de Barrat (BIS 11)

A análise da confiabilidade da escala utilizada apresentou um valor baixo (*Alfa de Cronbach* = 0,320). Em relação aos escores, não foram encontradas diferenças significativas na impulsividade geral ($t = 0,599$, $p = 0,605$, $d = 0,155$), atencional ($t = -0,576$, $p = 0,567$, $d = 0,133$) ou por não planejamento ($t = -0,759$, $p = 0,451$, $d = -0,196$). No fator de impulsividade motora, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($t = 2,186$, $p = 0,033$) com um efeito moderado ($d = 0,660$).

TABELA 3 - Análise estatística e escores obtidos pelos dois grupos de participante no Span de Dígitos, Teste de Trilhas (parte B), Teste de Stroop, Teste de Aposta de Iwoa e Escala de Impulsividade de Barrat.

Instrumentos	Usuário	Controle	Significância
SDI	5 (0,9)	5 (1,0)	$p = 0,660$
TMB	79,03 (41,7)	83,03 (26,3)	$p = 0,201$

STROOP			
Cor (tempo)	15,60 (4,1)	15,8 (3,3)	$p = 0,618$
Cor (erros)	0,13 (0,3)	0,13 (0,4)	$p = 0,730$
Palavra (tempo)	15,40 (3,1)	16,40 (3,9)	$p = 0,281$
Palavra (erros)	0,13 (0,5)	0,30 (1,4)	$p = 0,644$
Cor-palavra (tempo)	22,10 (6,4)	24,50 (5,5)	$p = 0,064$
Cor-palavra (erros)	0,40 (1,1)	0,50 (1,9)	$p = 0,775$
IGT			
Escolhas Baralho A	22,90 (5,2)	20,30 (6,5)	$p = 0,091$
Escolhas Baralho B	28,40 (5,5)	29,30 (6,4)	$p = 0,449$
Escolhas Baralho C	24,0 (4,7)	23,50 (7,2)	$p = 0,210$
Escolhas Baralho D	24,60 (5,3)	26,80 (7,3)	$p = 0,155$
Tendência geral bloco 1 (1–20)	-1,80 (4,5)	-2,07 (5,9)	$p = 0,495$
Tendência geral bloco 2 (21–40)	-0,80 (5,3)	1,73 (6,2)	$p = 0,357$
Tendência geral bloco 3 (41–60)	-0,53 (5,1)	-0,13 (6,6)	$p = 0,982$
Tendência geral bloco 4 (61–80)	0,27 (4,2)	1,0 (5,6)	$p = 0,834$
Tendência geral bloco 5 (81–100)	0,47 (5,3)	0,33 (5,1)	$p = 0,591$
Tendência Geral	-2,27 (14,3)	0,80 (16,9)	$p = 0,970$
BIS 11			
Impulsividade Motora	19,5061	17,6364	$p = 0,033$

Impulsividade Atencional	17,0875	17,4833	$p = 0,567$
Impulsividade por Não Planejamento	26,2242	26,9152	$p = 0,451$
Impulsividade Geral	67,5 (6,4)	66,6 (5,4)	$p = 0,605$

Fonte: o autor (2020)

8 - DISCUSSÃO

Neste estudo, investigou-se o funcionamento executivo de usuários de *cannabis* a partir dos seus subcomponentes (memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e inibição do comportamento), além de uma função executiva complexa, a tomada de decisão, envolvendo componentes emocionais, e traços de impulsividade. Além do diferencial de investigar cada subcomponente das FE, este estudo avaliou usuários moderados crônicos de *cannabis* que não apresentavam traços de dependência, o que representa a maioria dos usuários desta droga (HALL, 2015). Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas nas variáveis investigadas.

Em relação à inibição do comportamento, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, na tarefa de *Stroop*, com um desempenho similar tanto no tempo de execução como no de erros não corrigidos, resultado encontrado em estudos com usuários com vários padrões de uso (Crane, Schuster, Gonzalez, 2013; Gonzalez et al, 2012; Grant et al, 2012; Vivas et al, 2012) e especificamente usuários recreativos (GRIFFITH-LENDERING, 2012; COHEN ET AL, 2017). Em relação à memória de trabalho, também não foram encontradas diferenças no desempenho dos usuários, em comparação com não usuários, ambos obtendo médias similares no número de dígitos repetidos, também concordando com vários estudos com usuários de *cannabis* (BECKER, COLLINS & LUCIANA, 2014; GRANT ET AL, 2012), inclusive alguns estudos com usuários de *cannabis* que utilizaram a mesma tarefa para avaliar memória de trabalho utilizada neste estudo, o *digit span* (COHEN ET AL, 2017; MACHER & EARLEYWINE, 2012; GRUBER ET AL, 2012). Em relação à flexibilidade cognitiva, da mesma forma não foram encontrados déficits no desempenho dos usuários, com o tempo de execução sendo similares entre os grupos no *TMT-B*, resultados encontrados em outros estudos com usuários de *cannabis* com vários padrões de uso (COUSIJN ET AL, 2013; FISK & MONTGOMERY, 2008; HARVEY ET AL, 2007; HERZIG, NUTT & MOHR, 2014; HOOPER, WOOLLEY & DE BELLIS, 2014; LISDAHL & PRICE, 2012; TAIT, MACKINNON & CHRISTENSEN, 2011).

Em relação à tomada de decisão, não foram encontradas diferenças entre as médias das escolhas ou significância estatística destas diferenças entre grupos nas escolhas entre os baralhos mais vantajosos (C e D) e desvantajosos (A e B), tendência por bloco ou tendência geral de escolhas, resultados encontrados em outros estudos com usuários de *cannabis* (DOUGHERTY, 2013; GILMAN ET AL, 2012; GONZALEZ ET AL, 2012; HERMANN ET AL, 2009; SHANNON ET AL, 2010; VERDEJO-GARCIA ET AL, 2007).

Em relação estes resultados, Solowij e Pesa (2010) apontaram variáveis que podem impactar os resultados deste tipo de estudo. Assim, em estudos com usuários crônicos, associações com frequência de uso são mais propensas a refletir os efeitos residuais de intoxicação subcrônica (em usuários pesados), associações com dose de exposição podem refletir efeitos residuais ou cumulativos e associações com a duração podem indicar alterações mais persistentes relacionadas à *cannabis*. Entretanto, estudos longitudinais robustos, com amostras da comunidade com variados padrões de uso, sugerem que um padrão de frequência de uso moderada não afeta o funcionamento executivo, quando controlada variáveis importantes (GONZALEZ et al, 2017). Assim, nesta revisão de 7 estudos longitudinais, os autores não encontraram evidências de impacto do uso desta droga na cognição e FE dos participantes. Ainda nesta direção, Cohen e Weinstein (2018) apontaram que, em estudos investigados FE em usuários de *cannabis* e canabinóides sintéticos, déficits consistentes foram encontrados apenas em relação ao uso dos últimos, majoritariamente em estudos experimentais animais. Da mesma forma, em revisões e metanálises realizadas com usuários em abstinência, resultados nulos foram encontrados (SCHREINER & DUNN, 2012; SCHULTE ET AL., 2014).

Em relação à impulsividade, que foi avaliada em nosso estudo com um instrumento de autorrelato, não se encontrou diferenças significativas nos fatores de impulsividade atencional, impulsividade por não planejamento e impulsividade geral, resultados também encontrados em um estudo transversal com usuários de *cannabis* pesados (GRUBER ET AL, 2012). Entretanto, encontrou-se uma diferença significativa no fator de impulsividade motora, com um efeito de tamanho moderado apesar de que as médias neste fator foram semelhantes (19,5 e 17,6) e que o *valor p* ficou próximo do estabelecido (0,05), o que enfraquece estes resultados. Além disso, a consistência interna da escala foi baixa, o que torna temerário afirmações com esses scores (*Alfa de Cronbach* = 0,320). Em relação a *Escala de Impulsividade de Barrat*, Gruber et al (2012) sugerem que alguns itens desta escala parecem que são mais representativos do que normalmente entende-se por impulsividade e que itens de alguns fatores (como o motor) medem também outras formas de impulsividade, que não são primariamente ou somente motoras, o que pode ter influenciado nesta baixa consistência.

Em relação aos resultados mistos encontrados nos estudos transversais, um ponto importante é que o tipo de amostras recrutadas e a maneira pela qual a exposição prévia à *cannabis* é quantificada afetam a interpretação dos achados para efeitos agudos e crônicos (Broyd, 2016). Ainda segundo o autor, estudos que apontaram déficits em usuários utilizaram

amostras mais velhas do que estudos que apontaram não haver diferenças entre os grupos, o que foi o caso do nosso estudo. Uma hipótese é que a disfunção executiva se torna mais evidente depois do período de maturação dos lobos frontais, refletindo uma perturbação no neurodesenvolvimento. Em conclusão, os resultados encontrados em nosso estudo sugerem que o uso moderado de *cannabis* parece não afetar as FE, a tomada de decisão e a impulsividade de forma global.

Este estudo apresentou algumas limitações. A primeira delas se refere utilização do autorrelato dos voluntários em relação ao uso de drogas, em relação à frequência, início do uso e última ocasião de uso. Outro ponto se refere a amostra, que foi um quantitativo limitado e constituído de estudantes de graduação, o que limita a generalização para populações com características muito distintas. Outra limitação se refere aos instrumentos utilizados, que podem não ter sido sensíveis para alterações sutis. Em particular, instrumentos de autorrelato podem carrear vieses como desejabilidade social e dificuldades de auto avaliação e influenciar na resposta dos voluntários.

Para futuros estudos com participantes com padrão de uso de *cannabis* moderado, recomenda-se o uso de protocolos mais amplos com outros instrumentos que visam avaliar os mesmos construtos, o que se faz importante na avaliação de um construto complexo como o das FE. Técnicas de neuroimagem também podem ser úteis em captar diferenças no funcionamento cerebral, o qual podem não se manifestar no domínio cognitivo. Se faz importante, ademais, amostras maiores e mais diversificadas, que aumentam o poder estatístico do estudo e permitem um maior grau de generalização para outras populações. Finalmente, estudos longitudinais se fazem necessários, com o devido controle de variáveis que podem interferir nos resultados, para o estabelecimento de relações causais.

9 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste estudo foi investigar quais os possíveis impactos do uso moderado de cannabis nas FE, tomada de decisão e impulsividade. Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o que converge com vários trabalhos da literatura. Ressalta-se que a importância deste estudo se refere principalmente ao padrão de uso da amostra recrutada que foi composta por participantes usuários moderados sem sintomas de dependência. Além disso, a bateria utilizada para avaliar cada componente das FE também é importante no sentido de fornecer maior consistência para a avaliação, tendo em vista a complexidade deste construto. Finalmente, o uso de instrumentos de desempenho e de autorrelato também foi importante no sentido de combinar variados métodos de coleta de dados, aumentando a robustez na testagem de hipóteses. Assim, defende-se que este estudo foi uma boa contribuição para o estudo dos possíveis efeitos do uso de *cannabis* nas funções executivas.

A importância deste tipo de estudo mostra-se em relação ao grande número de usuários atuais e o possível aumento deste número com o processo de legalização do uso de *cannabis*. Estes resultados podem informar melhores políticas públicas em relação à regulamentação ou legalização do uso desta droga, assim como é possível o delineamento de planos de intervenção para pessoas que sofrem algum tipo de déficit decorrente do uso, caso em que podem ser reabilitados com o instrumental da reabilitação neuropsicológica, terapia cognitivo comportamental ou outras intervenções.

REFERÊNCIAS

- AGRESTI, Alan; FINLAY, Barbara. **Métodos estatísticos para as ciências sociais**. Penso Editora, 2012.
- ALDRICH, Michael. History of therapeutic cannabis. **Cannabis in medical practice**. Jefferson, NC: Mc Farland, p. 35-55, 1997.
- ALVAREZ, Julie A.; EMORY, Eugene. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. **Neuropsychology review**, v. 16, n. 1, p. 17-42, 2006.
- ANDERSON, Steven W. et al. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 11, p. 1032, 1999.
- ARCE, Estíbaliz; SANTISTEBAN, Carmen. Impulsivity: a review. *Psicothema*, v. 18, n. 2, p. 213-220, 2006.
- ARON, Adam R. et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 115, 2003.
- BAILEY, Charles E. Cognitive accuracy and intelligent executive function in the brain and in business. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1118, n. 1, p. 122-141, 2007.
- BECHARA, Antoine; DAMASIO, Antonio R. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. **Games and economic behavior**, v. 52, n. 2, p. 336-372, 2005.
- BECHARA, Antoine; DOLAN, Sara; HINDES, Andrea. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward?. **Neuropsychologia**, v. 40, n. 10, p. 1690-1705, 2002.
- BECHARA, Antoine et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. **Cognition**, v. 50, n. 1-3, p. 7-15, 1994.
- BECHARA, Antoine et al. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. **Trends in cognitive sciences**, v. 9, n. 4, p. 159-162, 2005.
- BECKER, Mary P.; COLLINS, Paul F.; LUCIANA, Monica. Neurocognition in college-aged daily marijuana users. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 36, n. 4, p. 379-398, 2014.
- BICKEL, Warren K. et al. Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. **Psychopharmacology**, v. 221, n. 3, p. 361-387, 2012.
- BLEDOWSKI, Christoph; KAISER, Jochen; RAHM, Benjamin. Basic operations in working memory: contributions from functional imaging studies. **Behavioural brain research**, v. 214, n. 2, p. 172-179, 2010.

BORELLA, Erika; CARRETTI, Barbara; PELEGRINA, Santiago. The specific role of inhibition in reading comprehension in good and poor comprehenders. **Journal of Learning disabilities**, v. 43, n. 6, p. 541-552, 2010.

BROWN, Thomas E.; LANDGRAF, Jeanne M. Improvements in executive function correlate with enhanced performance and functioning and health-related quality of life: evidence from 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in ADHD. **Postgraduate Medicine**, v. 122, n. 5, p. 42-51, 2010.

BUNGE, Silvia A. et al. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. **Neuron**, v. 33, n. 2, p. 301-311, 2002.

BURGESS, Paul W. Assessment of executive function. **Handbook of clinical neuropsychology**, v. 2, p. 349-371, 2003.

BURGESS, P.W. & ROBERTSON, I.H. Principles of the rehabilitation of executive function. **Principles of frontal lobe function** (ed. D.T. Stuss and R. Knight), pp. 557 – 72 , Oxford University Press , 2002.

BURGESS, P. W.; SHALLICE, T. The Hayling and Brixton Tests: Thames Valley Test Company Bury St. **Edmonds, England**, 1997.

CARLINI, E. A. et al. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. São Paulo: UNIFESP, 2002.

CHAN, Raymond CK et al. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. **Archives of clinical neuropsychology**, v. 23, n. 2, p. 201-216, 2008.

CHUNG, Hyun Jin; WEYANDT, Lisa L.; SWENTOSKY, Anthony. The physiology of executive functioning. In: **Handbook of executive functioning**. Springer, New York, NY, 2014. p. 13-27.

CLARKE, H. F. et al. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. **Science**, v. 304, n. 5672, p. 878-880, 2004.

CLARKE, H. F. et al. Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 532-538, 2005.

CLARKE, H. F. et al. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion is behaviorally and neurochemically specific. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 1, p. 18-27, 2006.

COHEN, Jacob. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd edn. 1988.

COLLETTE, Fabienne; VAN DER LINDEN, Martial. Brain imaging of the central executive component of working memory. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 26, n. 2, p. 105-125, 2002.

COLLETTE, Fabienne et al. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 209-221, 2006.

COLLETTE, Fabienne et al. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. **Human brain mapping**, v. 25, n. 4, p. 409-423, 2005.

COOLS, Roshan; ROBERTS, Angela C.; ROBBINS, Trevor W. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. **Trends in cognitive sciences**, v. 12, n. 1, p. 31-40, 2008.

COUSIJN, J. et al. Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words. **Addictive behaviors**, v. 38, n. 12, p. 2825-2832, 2013.

CRANE, Natania A.; SCHUSTER, Randi Melissa; GONZALEZ, Raul. Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 19, n. 9, p. 1009-1015, 2013.

CUENCA-ROYO, Aida M. et al. Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. **Addictive Behaviors**, v. 37, n. 6, p. 709-715, 2012.

CUNHA, Jurema Alcides et al. Manual da versão em português das Escalas Beck. **São Paulo: casa do psicólogo**, v. 256, 2001.

CUNHA, Jurema Alcides et al. Teste Wisconsin de classificação de cartas. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2005

CURRAN, H. Valerie et al. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 5, p. 293, 2016.

DAMASIO, Antonio R. REVIEW: Toward a Neurobiology of Emotion and Feeling: Operational Concepts and Hypotheses. **The Neuroscientist**, v. 1, n. 1, p. 19-25, 1995.

DAMASIO, Antonio R. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B**, v. 351, n. 1346, p. 1413-1420, 1996

DAMASIO, Hanna et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. **Science**, v. 264, n. 5162, p. 1102-1105, 1994.

DAY, N. et al. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. **Neurotoxicology and teratology**, v. 14, n. 6, p. 407-414, 1992.

DAVIS, Jennifer C. et al. The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. **BMC geriatrics**, v. 10, n. 1, p. 16, 2010.

DECAMP, Emmanuel; CLARK, Kathryn; SCHNEIDER, Jay S. Effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist guanfacine on attention and working memory in aged non-human primates. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 6, p. 1018-1022, 2011.

DEMETER, Elise; SARTER, Martin. Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. **Neuropharmacology**, v. 64, p. 294-304, 2013.

DIAMOND, Adele. Executive functions. **Annual review of psychology**, v. 64, p. 135-168, 2013.

DOUGHERTY, Donald M. et al. Impulsivity, attention, memory, and decision-making among adolescent marijuana users. **Psychopharmacology**, v. 226, n. 2, p. 307-319, 2013.

DUNCAN, Greg J. et al. School readiness and later achievement. **Developmental psychology**, v. 43, n. 6, p. 1428, 2007.

FANKHAUSER, Manfred. **History of cannabis in Western medicine**. New York: The Haworth Integrative Healing Press, 2002.

FISK, John E.; MONTGOMERY, Catharine. Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 7, p. 727-736, 2008.

FONTES, Maria Alice et al. Frontal Assessment Battery (FAB) is a simple tool for detecting executive deficits in chronic cannabis users. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 33, n. 5, p. 523-531, 2011.

FRIDBERG, Daniel J. et al. Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. **Journal of mathematical psychology**, v. 54, n. 1, p. 28-38, 2010.

FRIED, P. A. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 43, n. 1, p. 81-102, 2002.

FRIED, P. A.; WATKINSON, B.; GRAY, R. Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. **Neurotoxicology and teratology**, v. 27, n. 2, p. 231-239, 2005.

FRIEDMAN, Naomi P.; MIYAKE, Akira. The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. **Journal of experimental psychology: General**, v. 133, n. 1, p. 101, 2004.

FRIEDMAN, Naomi P. et al. Greater attention problems during childhood predict poorer executive functioning in late adolescence. **Psychological science**, v. 18, n. 10, p. 893-900, 2007.

FRIEDMAN, Naomi P. et al. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 137, n. 2, p. 201, 2008

FRIEDMAN, Naomi P. et al. Developmental trajectories in toddlers' self-restraint predict individual differences in executive functions 14 years later: A behavioral genetic analysis. **Developmental psychology**, v. 47, n. 5, p. 1410, 2011.

FUSTER, Joaquin. **The prefrontal cortex**. Academic Press, 2015.

GATHERCOLE, Susan E. et al. Working memory skills and educational attainment: Evidence from national curriculum assessments at 7 and 14 years of age. **Applied Cognitive**

Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition, v. 18, n. 1, p. 1-16, 2004.

GILMAN, Jodi M. et al. Young adult cannabis users report greater propensity for risk-taking only in non-monetary domains. **Drug and alcohol dependence**, v. 147, p. 26-31, 2015.

GOETHALS, Ingeborg et al. Application of a neuropsychological activation probe with SPECT: the 'Tower of London' task in healthy volunteers. **Nuclear Medicine Communications**, v. 25, n. 2, p. 177-182, 2004.

GONZALEZ, Raul et al. Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 34, n. 9, p. 962-976, 2012.

GOLDMAN-RAKIC, Patricia S. Working memory and the mind. **Scientific American**, v. 267, n. 3, p. 110-117, 1992.

GRANT, Jon E. et al. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. **Drug and alcohol dependence**, v. 121, n. 1-2, p. 159-162, 2012.

GRIFFITH-LENDERING, Merel FH et al. Motivational and cognitive inhibitory control in recreational cannabis users. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 34, n. 7, p. 688-697, 2012.

GRUBER, Staci A. et al. Age of onset of marijuana use and executive function. **Psychology of Addictive Behaviors**, v. 26, n. 3, p. 496, 2012.

GURD, Jennifer M. et al. Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. **Brain**, v. 125, n. 5, p. 1024-1038, 2002.

HALL, Wayne. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?. **Addiction**, v. 110, n. 1, p. 19-35, 2015.

HARVEY, Megan A. et al. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. **Drug and alcohol review**, v. 26, n. 3, p. 309-319, 2007.

HERMANN, Derik et al. Decision making of heavy cannabis users on the Iowa Gambling Task: stronger association with THC of hair analysis than with personality traits of the Tridimensional Personality Questionnaire. **European Addiction Research**, v. 15, n. 2, p. 94-98, 2009.

HERZIG, Daniela A.; NUTT, David J.; MOHR, Christine. Alcohol and relatively pure cannabis use, but not schizotypy, are associated with cognitive attenuations. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 133, 2014.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; DA SILVA, Albérico Borges Ferreira. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318, 2006.

HOOPER, Stephen R.; WOOLLEY, Donald; DE BELLIS, Michael D. Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 8, p. 1467-1477, 2014.

JURADO, María Beatriz; ROSSELLI, Mónica. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. **Neuropsychology review**, v. 17, n. 3, p. 213-233, 2007.

KANO, Masanobu et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiological reviews**, v. 89, n. 1, p. 309-380, 2009.

KOFFARNUS, Mikhail N.; KAPLAN, Brent A. Clinical models of decision making in addiction. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 164, p. 71-83, 2018.

KULAIIF, Thelma. **O teste de cores e palavras de Stroop modificado para analfabetos**. 2005. Tese de Doutorado.

LAPIZ-BLUHM, M. Danet S. et al. Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. **Psychopharmacology**, v. 202, n. 1-3, p. 329-341, 2009.

LAZERON, Richard HC et al. Visualizing brain activation during planning: the tower of London test adapted for functional MR imaging. **American Journal of Neuroradiology**, v. 21, n. 8, p. 1407-1414, 2000.

LEVIN, Edward D.; MCCLERNON, F. Joseph; REZVANI, Amir H. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. **Psychopharmacology**, v. 184, n. 3-4, p. 523-539, 2006.

LISDAHL, Krista M.; PRICE, Jenessa S. Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 18, n. 4, p. 678-688, 2012.

LOGUE, Sheree F.; GOULD, Thomas J. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 123, p. 45-54, 2014.

LU, Yan; ANDERSON, Hope D. Cannabinoid signaling in health and disease. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 95, n. 4, p. 311-327, 2017.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

MACHER, Rayna B.; EARLEYWINE, Mitchell. Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: The role of motivation. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 34, n. 4, p. 405-415, 2012.

MALLOY-DINIZ, Leandro F. et al. **Avaliação Neuropsicológica-2**. Artmed Editora, 2018.

MALLOY-DINIZ, L. et al. Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 13, n. 4, p. 693-698, 2007.

MALLOY-DINIZ, Leandro Fernandes et al. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 2, p. 99-105, 2010

MALCHER-LOPES, Renato; RIBEIRO, Sidarta. **Maconha, cérebro e saúde**. Vieira & Lent, 2007.

MALDONADO, Rafael; DE FONSECA, Fernando Rodriguez. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 3326-3331, 2002.

MISCHEL, Walter et al. 'Willpower' over the life span: decomposing self-regulation. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 252-256, 2010.

MIYAKE, Akira et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. **Cognitive psychology**, v. 41, n. 1, p. 49-100, 2000.

MIYAKE, Akira; FRIEDMAN, Naomi P. The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. **Current directions in psychological science**, v. 21, n. 1, p. 8-14, 2012.

MIZRAHI, Romina; WATTS, Jeremy J.; TSENG, Kuei Y. Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. **Neuropharmacology**, v. 124, p. 84-88, 2017.

MOELLER, F. Gerard et al. Psychiatric aspects of impulsivity. **American journal of psychiatry**, v. 158, n. 11, p. 1783-1793, 2001

MOFFITT, Terrie E. et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 7, p. 2693-2698, 2011.

MORENO, Margarita et al. Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. **Drug and alcohol dependence**, v. 124, n. 3, p. 355-362, 2012.

MORRIS, Robin G. et al. Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. **Neuropsychologia**, v. 31, n. 12, p. 1367-1378, 1993.

NASCIMENTO, E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2005.

OLIVEIRA, M. da S.; RIGONI, M. S. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2010.

OLIVEIRA, T. D. O. et al. Propriedades psicométricas do Teste dos Cinco Dígitos para o contexto brasileiro: estudo preliminar com a população adulta. In: **I Congresso da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia Jovem**. Disponível em:< https://www.researchgate.net/publication/277873709_Propriedades_psicomtricas_do_Testes_dos_Cinco_Digitos_para_o_contexto_brasileiro_estudo_preliminar_com_a_populacao_adulta>.[Links]. 2014.

PATTON, Jim H.; STANFORD, Matthew S.; BARRATT, Ernest S. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. **Journal of clinical psychology**, v. 51, n. 6, p. 768-774, 1995.

PURVES, Dale. George J. Augustine (Editor), David Fitzpatrick (Editor), William C. Hall (Editor), Anthony-Samuel Lamantia (Editor), James O. McNamara (Editor), S. Mark Williams (Editor)(2018). **Neurosciences**, v. 3, p. 377.

RABIN, Laura A.; BARR, William B.; BURTON, Leslie A. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 20, n. 1, p. 33-65, 2005.

RANGANATHAN, Mohini et al. Naltrexone does not attenuate the effects of intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol in healthy humans. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 9, p. 1251-1264, 2012.

ROBBINS, Trevor W. et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 5, n. 5, p. 266-281, 1994.

ROSE, Susan A.; FELDMAN, Judith F.; JANKOWSKI, Jeffery J. Modeling a cascade of effects: The role of speed and executive functioning in preterm/full-term differences in academic achievement. **Developmental science**, v. 14, n. 5, p. 1161-1175, 2011.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. Artmed Editora, 2016.

SALMON, E.; COLLETTE, F. Functional imaging of executive functions. **Acta neurologica belgica**, v. 105, n. 4, p. 187, 2005.

SCHNEIDER, Daniela Di Giorgio; PARENTE, Maria Alice de Mattos Pimenta. O desempenho de adultos jovens e idosos na Iowa Gambling Task (IGT): um estudo sobre a tomada de decisão. **Psicologia: reflexão e crítica. Porto Alegre**. Vol. 19, n. 3 (2006), p. 442-450., 2006.

SCHOLES, K. E.; MARTIN-IVERSON, M. T. Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 40, n. 10, p. 1635-1646, 2010.

SCHULTE, Mieke HJ et al. Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after substance dependence and implications for treatment. **Clinical psychology review**, v. 34, n. 7, p. 531-550, 2014.

SCHREINER, Amy M.; DUNN, Michael E. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. **Experimental and clinical psychopharmacology**, v. 20, n. 5, p. 420, 2012

SHALLICE, Tim; EVANS, Margaret E. The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. **Cortex**, v. 14, n. 2, p. 294-303, 1978.

SHALLICE, T. I. M.; BURGESS, Paul W. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. **Brain**, v. 114, n. 2, p. 727-741, 1991.

SHANNON, Erin E. et al. Cognitive impairments in adolescent cannabis users are related to THC levels. **Addictive Disorders & Their Treatment**, v. 9, n. 4, p. 158-163, 2010

SOLOWIJ, Nadia et al. Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. **Psychopharmacology**, v. 219, n. 2, p. 575-586, 2012

SOLOWIJ, Nadia; PESA, Nicole. Cognitive abnormalities and cannabis use. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 32, p. 531-540, 2010.

STÖRMER, Viola S. et al. Dopaminergic and cholinergic modulations of visual-spatial attention and working memory: insights from molecular genetic research and implications for adult cognitive development. **Developmental psychology**, v. 48, n. 3, p. 875, 2012.

STRAUSS, Esther et al. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. American Chemical Society, 2006.

SUNDRAM, Suresh. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 21, n. 4, p. 245-254, 2006.

TAIT, Robert J.; MACKINNON, Andrew; CHRISTENSEN, Helen. Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. **Addiction**, v. 106, n. 12, p. 2195-2203, 2011.

TOUW, Mia. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of psychoactive drugs**, v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981.

VAUGHAN, Leslie; GIOVANELLO, Kelly. Executive function in daily life: Age-related influences of executive processes on instrumental activities of daily living. **Psychology and aging**, v. 25, n. 2, p. 343, 2010.

VÁZQUEZ-BORSETTI, Pablo et al. Simultaneous projections from prefrontal cortex to dopaminergic and serotonergic nuclei. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 289-302, 2011.

VERDEJO-GARCIA, Antonio et al. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. **Drug and alcohol dependence**, v. 90, n. 1, p. 2-11, 2007.

VIVAS, Ana B. et al. Use of cannabis enhances attentional inhibition. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 27, n. 5, p. 464-469, 2012

VIVEROS, M. P. et al. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. **Behavioural pharmacology**, v. 16, n. 5-6, p. 353-362, 2005.

WADSWORTH, E. J. K. et al. Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. **Journal of Psychopharmacology**, v. 20, n. 1, p. 14-23, 2006.

WAGER, Tor D.; JONIDES, John; READING, Susan. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. **Neuroimage**, v. 22, n. 4, p. 1679-1693, 2004.

WANG, X. et al. Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. **Neuroscience**, v. 118, n. 3, p. 681-694, 2003.

WHITLOW, Christopher T. et al. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. **Drug and alcohol dependence**, v. 76, n. 1, p. 107-111, 2004.

WEATHERLY, Jeffrey N.; FERRARO, F. Richard. Executive functioning and delay discounting of four different outcomes in university students. **Personality and Individual Differences**, v. 51, n. 2, p. 183-187, 2011.

WILSON, Barbara A. et al. The development of an ecologically valid test for assessing patients with a dysexecutive syndrome. **Neuropsychological rehabilitation**, v. 8, n. 3, p. 213-228, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. MANAGEMENT OF SUBSTANCE ABUSE UNIT. **Global status report on alcohol and health, 2014**. World Health Organization, 2014.

YOUNG, Susan E. et al. Behavioral disinhibition: Liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. **Journal of abnormal psychology**, v. 118, n. 1, p. 117, 2009

YUAN, Peng; RAZ, Naftali. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 42, p. 180-192, 2014.

UNODC – UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **Global Overview of Drug Demand and Supply**. 2018. Disponível em: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_2_GLOBAL.pdf

ZAKZANIS, Konstantine K.; MRAZ, Richard; GRAHAM, Simon J. An fMRI study of the trail making test. **Neuropsychologia**, v. 43, n. 13, p. 1878-1886, 2005.

ZELAZO, Philip D. et al. Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development. **Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind**, p. 71-93, 2005.

ZELAZO, Philip David; QU, Li; KESEK, Amanda C. Hot executive function: Emotion and the development of cognitive control. 2010.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS HUMANAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA – GRADUAÇÃO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS -
Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Funções Executivas e o Uso Crônico Leve de *Cannabis Sativa* que está sob a responsabilidade do pesquisador Jonas Caio Costa Porfírio, residente na Rua Marechal Manuel Luís Osório, Edifício Nigéria, nº 331, 1º Andar, apto 202 Recife, PE 50740450, Brasil, e-mail costa.psygmail.com, telefone para contato: (81) 9 9503-3981, e está sob a orientação de Renata Toscano Lyra, telefone: (81) 9 9668-0300, e-mail rm_toscano@yahoo.com.br

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

1) Objetivos:

- **Geral:** Investigar o funcionamento executivo de usuários crônicos leves (recreativos) de *cannabis* e posteriormente comparar tal funcionamento com um grupo de não-usuários (grupo controle), com o objetivo de investigar possíveis déficits nesse domínio do funcionamento cognitivo em usuários desta substância.
- **Específicos:**
 - Correlacionar o tempo de uso crônico de *cannabis* com o funcionamento executivo de usuários.
 - Correlacionar o início do uso crônico de *cannabis* com o funcionamento executivo dos usuários.
 - Investigar os níveis de impulsividade entre usuários crônicos de *cannabis* em comparação com não-usuários.

A orientação desta pesquisa terá uma abordagem quantitativa. Será utilizado, como método, a aplicação de instrumentos neuropsicológicos constituindo-se com de tarefas a serem realizadas com lapis e papel e tarefas informatizadas. Sua realização se dará no Laboratório de Neurociência Cognitiva (SPA), vinculado à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Os dados serão coletados pelo pesquisador Jonas Caio Costa Porfírio. O critério de inclusão em nosso estudo será o de ser estudante da Universidade Federal de Pernambuco e usuário de *cannabis sativa*.

- **RISCOS diretos** para o voluntário (prejuízo, desconforto, constrangimento, lesões que podem ser provocados pela pesquisa).
 - ✓ Possível cansaço por realizar tarefas neuropsicológicas.
 - ✓ Possível constrangimento por responder perguntas sobre o uso de *cannabis sativa*.

- **BENEFÍCIOS diretos e indiretos** para os voluntários.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (gravações e anotações), ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

Jonas Caio Costa Porfirio

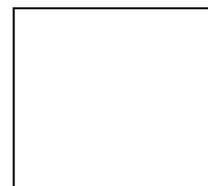
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu _____, CPF _____, , após a leitura (ou ouvir a leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Funções Executivas e o Uso Crônico Recreativo de *Cannabis Sativa*, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):



APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO**Questionário Sócio demográfico**

Escolaridade: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Data: _____

Questionário de uso de *cannabis*

Frequência de uso nos últimos 30 dias _____ Frequência do uso por semana _____

Quantidade de cigarros por uso _____

Idade do início do uso de *cannabis* _____

Tempo de uso _____

Questões sobre álcool e nicotina

Frequência de uso de álcool nos últimos 30 dias _____ Quantidade consumida por uso _____

Frequência de uso de cigarros de nicotina nos últimos 30 dias _____ Quantidade de cigarros por uso _____

Questões sobre outras drogas

Você usa alguma droga ilícita? Sim _____ Não _____

Qual droga? _____ Frequência de uso nos últimos 30 dias _____

Quantidade consumida por uso _____

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICO

Já foi diagnosticado com algum diagnóstico psiquiátrico, como depressão, ansiedade ou esquizofrenia? _____

Já fez tratamento psiquiátrico? _____

Já foi hospitalizado? _____ Qual o motivo? _____

MEDICAMENTOS

Usa alguma medicação psiquiátrica no momento? _____ Qual (is)? _____

O paciente já usou anteriormente algum medicamento de forma prolongada? _____

Qual (is)? _____ Quando encerrou seu uso? _____ Qual o motivo do encerramento? _____

ANEXO A - ESCALA SDS

Nome: _____ Data: _____ Entrevistador: _____

Escala SDS

Nos últimos 3 meses:

1. Você acha que o seu uso de maconha está fora de controle?

- NUNCA / QUASE NUNCA 0
 AS VEZES 1
 FREQUENTEMENTE 2
 SEMPRE OU QUASE SEMPRE 3

2. A idéia de não ter maconha o deixa ansioso ou preocupado?

- NUNCA / QUASE NUNCA 0
 AS VEZES 1
 FREQUENTEMENTE 2
 SEMPRE OU QUASE SEMPRE 3

3. Você se preocupa com o seu uso de maconha?

- NUNCA / QUASE NUNCA 0
 AS VEZES 1
 FREQUENTEMENTE 2
 SEMPRE OU QUASE SEMPRE 3

4. Você gostaria de parar?

- NUNCA / QUASE NUNCA 0
 AS VEZES 1
 FREQUENTEMENTE 2
 SEMPRE OU QUASE SEMPRE 3

5. Quão difícil você acha ficar sem maconha?

- NADA DIFÍCIL 0
 UM POUCO DIFÍCIL 1
 MUITO DIFÍCIL 2
 IMPOSSÍVEL 3

6. Que idade experimentou maconha pela primeira vez? _____ anos

SCORE SDS: _____/15



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do
Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria e Editora Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BAI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

- 1** 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

- 2** 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

- 3** 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

- 4** 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

- 5** 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.

- 6** 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.

- 7** 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.

- 8** 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

- 9** 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

- 10** 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

- 11** 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.

- 12** 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.

- 13** 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.

Subtotal da Página 1

CONTINUAÇÃO NO VERSO**PEARSON**

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria e Editora Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BDI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
<p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p>	<p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p>
<p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p>	<p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
<p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p>	
<p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ **Escore Total.**

ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRAT – BIS 11

1	2	3	4
Raramente/Nunca	Às vezes	Ocasionalmente	Quase sempre/Sempre

1. _____ Eu planejo tarefas cuidadosamente
2. _____ Eu faço coisas sem pensar
3. _____ Eu tomo decisões rapidamente
4. _____ Eu sou despreocupado (confio na sorte, “desencanado”)
5. _____ Eu não presto atenção
6. _____ Eu tenho pensamentos que se atropelam
7. _____ Eu planejo viagens com bastante antecedência
8. _____ Eu tenho autocontrole
9. _____ Eu me concentro facilmente
10. _____ Eu economizo (poupo) regularmente
11. _____ Eu fico me contorcendo na cadeira em peças de teatro ou palestras
12. _____ Eu penso nas coisas com cuidado
13. _____ Eu faço planos para me manter no emprego (eu cuido para não perder o emprego)
14. _____ Eu falo coisas sem pensar
15. _____ Eu gosto de pensar em problemas complexos
16. _____ Eu troco de emprego
17. _____ Eu ajo por impulso
18. _____ Eu fico entediado com facilidade quando estou resolvendo problemas mentalmente
19. _____ Eu ajo no “calor” do momento
20. _____ Eu mantenho a linha de raciocínio (“não perco o fio da meada”).
21. _____ Eu troco de casa (residência)
22. _____ Eu compro coisas por impulso
23. _____ Eu só consigo pensar em uma coisa de cada vez
24. _____ Eu troco de interesses e passatempos (“hobbys”)
25. _____ Eu gasto ou compro à prestação mais do que ganho
26. _____ Enquanto estou pensando em uma coisa, é comum que outras ideias me venham a cabeça ao mesmo tempo
27. _____ Eu tenho mais interesse no presente do que no futuro
28. _____ Eu me sinto inquieto em palestras ou aulas
29. _____ Eu gosto de jogos ou desafios mentais
30. _____ Eu me preparo para o futuro

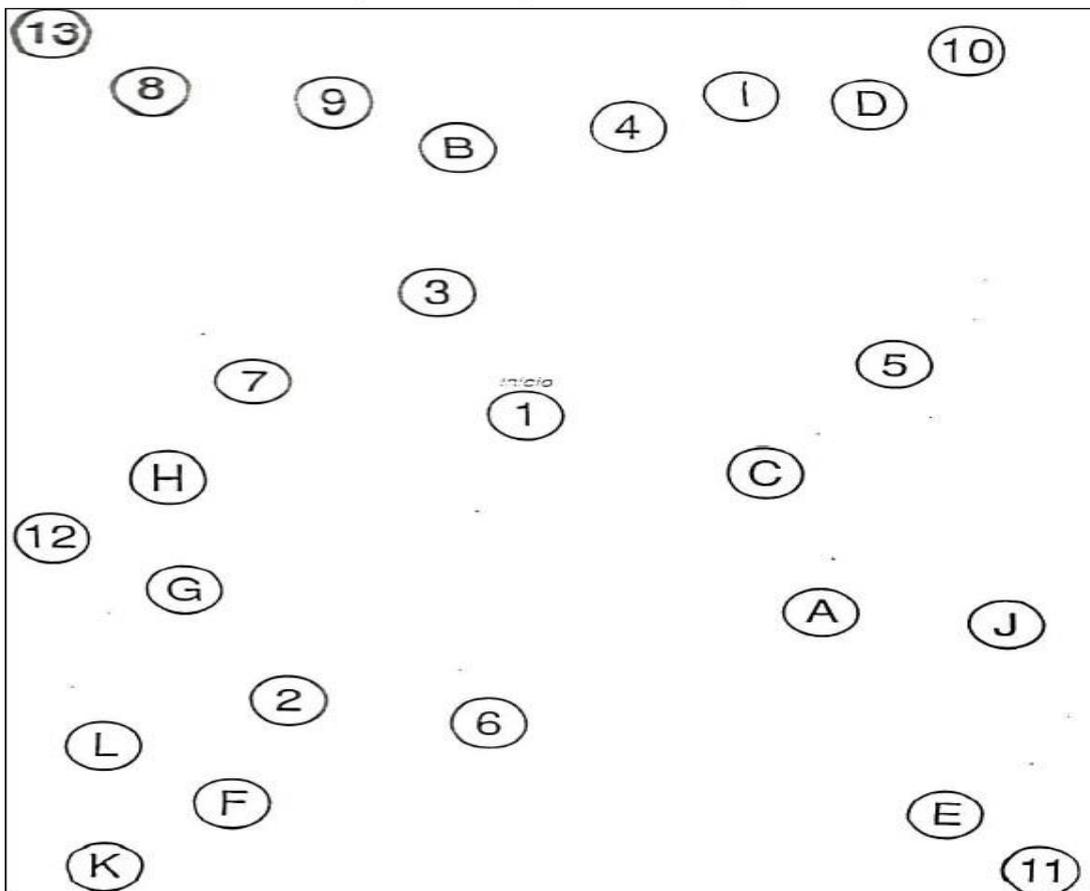
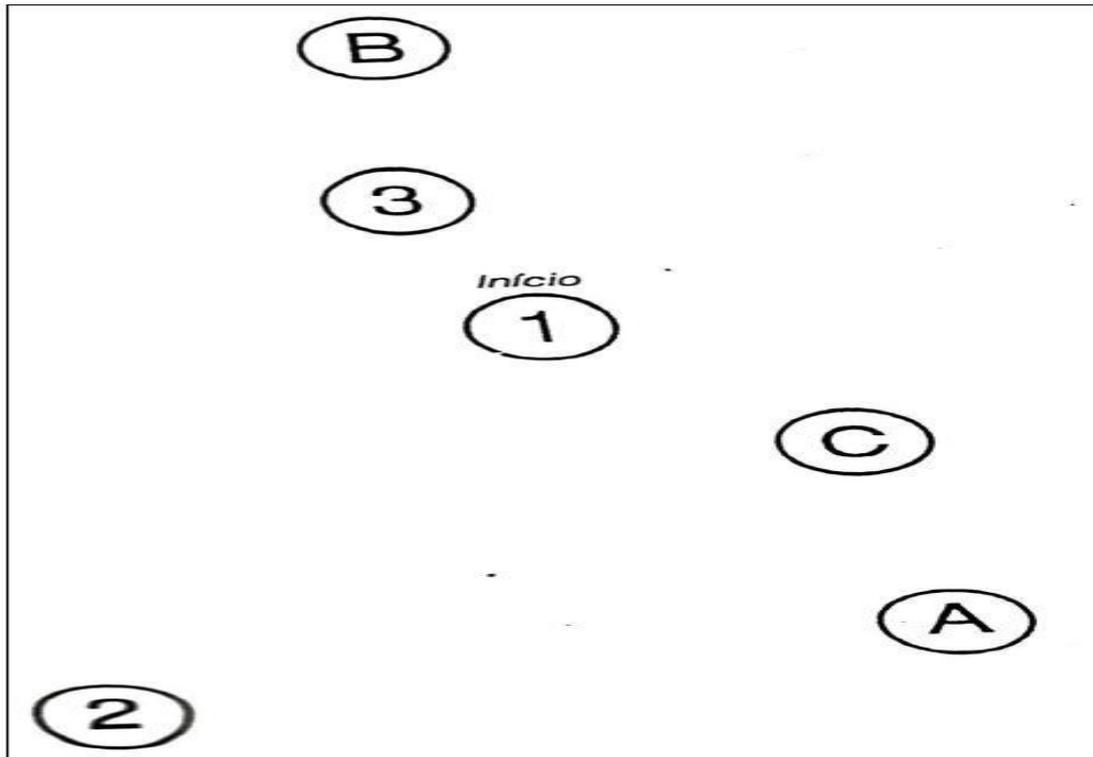
ANEXO E - CARTELAS DO *TESTE DE STROOP*

XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX

CADA	NUNCA	TUDO	NUNCA
NUNCA	TUDO	NADA	NADA
TUDO	CADA	CADA	NADA
NADA	NUNCA	TUDO	NUNCA
NADA	CADA	NUNCA	CADA
TUDO	NADA	CADA	TUDO

AMARELO	AZUL	VERMELHO	VERDE
VERMELHO	VERDE	AMARELO	AZUL
AZUL	AMARELO	VERMELHO	VERDE
AZUL	VERMELHO	VERDE	AMARELO
VERDE	AMARELO	AZUL	VERMELHO
VERMELHO	AMARELO	AZUL	VERDE

ANEXO F - TESTE DE TRILHAS PARTE B



ANEXO G - IMAGEM INICIAL DO TESTE DE APOSTA DE IWOA

✕ Interromper

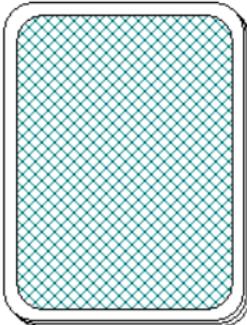
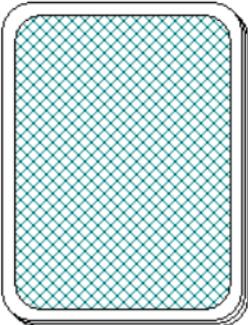
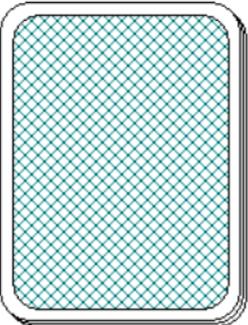
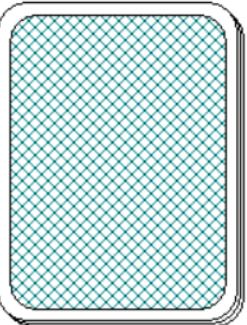
R\$0,00 R\$1.000,00 R\$2.000,00 R\$3.000,00 R\$4.000,00 R\$5.000,00 R\$6.000,00

 Dinheiro

 Empréstimo

R\$0,00 R\$1.000,00 R\$2.000,00 R\$3.000,00 R\$4.000,00 R\$5.000,00 R\$6.000,00

Escolha uma carta.

A B C D