

Maconha e sintomas de abstinência

Ana Cecilia Petta Roselli Marques e Tadeu Lemos

A Síndrome de Abstinência de Maconha

À Hipócrates (460-377 AC) foi atribuído o seguinte comentário: "Os homens sabem que do cérebro, e somente dele, vem os prazeres, as alegrias e os risos, assim como as dores, angústias e medos. Da mesma forma, sabem que ele nos faz loucos e delirantes, inspira medos e dúvidas, manifestados por comportamentos bizarros, automáticos e de risco" (Solowij, 2003). Estes últimos são a manifestação de um cérebro doente, podendo representar diferentes transtornos, agudos ou crônicos, tais como o abuso e a dependência de substâncias psicotrópicas. Os efeitos iniciais de uma substância psicotrópica mimetizam os prazeres, as alegrias e os risos descritos por Hipócrates, reforçando a continuidade do uso. A dependência na fase inicial manifesta-se pelo desejo de sentir prazer, com um forte componente psicológico. A dependência crônica, geralmente relacionada à tolerância aos efeitos da droga, cursa com a necessidade de usar a substância para aliviar sintomas orgânicos desagradáveis que surgem ao se tentar interromper o uso. Estes últimos caracterizam a síndrome de abstinência, um conjunto de sintomas e sinais que aparecem após a cessação do uso da substância. Esta, por sua vez, pode ser um reforço negativo para a continuidade do uso, na tentativa de amenizar os sintomas indesejados, que variam em intensidade, duração e gravidade para cada tipo de droga.

A síndrome de abstinência de maconha tem sido descrita por sintomas que desaparecem com a retomada do consumo da substância como: desconforto generalizado, "fissura", diminuição do apetite, perda de peso, insônia, agressividade, irritabilidade, angústia, cansaço e sonhos estranhos. Esta síndrome fica muito mais clara se os indivíduos fazem uso pesado da droga (Watson et al., 2000; Budney et al., 2001).

Por muitos anos acreditou-se que o uso de maconha não desenvolvia tolerância e não levava à síndrome de dependência. Verificou-se mais tarde que em alguns casos existia sim a tolerância, mas seus efeitos eram fracos. A partir de meados da década de 70, evidências de desenvolvimento de uma marcante tolerância a vários efeitos da maconha emergiram em diversos estudos com animais e, posteriormente, em humanos. (Compton, Dewey & Martin, 1990; Fehr & Kalant, 1983; Hollister, 1986; Jones, Benowitz & Herning, 1981). Além disso, evidenciou-se que diante da cessação abrupta de altas doses de tetrahidrocanabinol (THC) produzia-se uma síndrome de abstinência semelhante àquela produzida por drogas sedativas de longa duração (Compton et al, 1990; Jones et al, 1981; Georgotas & Zeindeberg, 1979; Jones & Benovitz, 1976; Wikler, 1976).

Mais recentemente, vários estudos têm demonstrado a ocorrência de síndrome de abstinência a derivados canabinóides naturais e sintéticos. Estudos com o antagonista do receptor canabinóide CB1 SR141716A, demonstraram a precipitação não só de uma síndrome de abstinência em camundongos, como também evidenciou seu papel na modulação da síndrome de dependência de opióides (Lichtman & Martin, 2002). Ratos que receberam a maconha cronicamente apresentaram o fenômeno de neuroadaptação (tolerância) e desenvolveram a síndrome de abstinência (de Fonseca et al., 1997). Para estes animais, a administração de THC sintético (WIN 55,212) mostrou que na sua retirada aparecem sinais como balançar a cauda e a cabeça, tremores, e comportamento de coçar. Da mesma forma, ratos e cachorros foram submetidos ao uso crônico de THC e ao receberem um antagonista (SR 141716A) apresentaram sinais semelhantes (Martin, no prelo). Em 1998, Rubino e colaboradores, estudando a evolução das alterações comportamentais e os aspectos bioquímicos da síndrome de abstinência de canabinóides em ratos tolerantes, após a administração do antagonista SR141716A, demonstraram uma síndrome de abstinência moderada caracterizada por movimentos mastigatórios, de cavar e aumento de locomoção. Neste estudo os autores demonstraram que a dessensibilização do receptor canabinóide CB1 e do seu respectivo sistema de transdução encontrada nos animais tolerantes, estavam restabelecidas nos ratos abstinentes, sugerindo que este pode ser, em parte, o mecanismo molecular subjacente a dependência a canabinóides. Mais tarde, em 2004, uma síndrome de abstinência espontânea foi demonstrada em um estudo com camundongos tratados com o agonista canabinóide CP-55,940 (Oliva et al, 2004). Esta síndrome de abstinência produziu alterações comportamentais e alterações a curto e em longo prazo na expressão gênica do receptor CB1 em várias áreas do cérebro. Anteriormente, Breivogel e colaboradores (2003) já haviam descrito a sensibilização de receptores CB1 no cerebelo, no córtex, no hipocampo e gânglios da base de ratos tratados com diferentes doses de delta-9-THC.

Nos anos 90, com os estudos sobre o sistema canabinóide em animais, as evidências de tolerância e dependência a maconha se comprovaram: 1) a exposição prolongada de animais a derivados canabinóides naturais ou sintéticos determinava a tolerância; 2) a tolerância é descrita como um fenômeno de neuroadaptação que pode induzir a dependência; 3) na cessação do uso, os animais tolerantes que tiveram o receptor canabinóide tipo 1 (CB1) bloqueados apresentaram sinais e

sintomas de abstinência; 4) estes são decorrentes de processos moleculares também afetados por outras drogas; e, 5) por isso, no tratamento da dependência o sistema canabinoide deve ser contemplado (Gonzalez & Fernandez, 2005).

A evidência mais convincente de tolerância à maconha em humanos veio dos estudos de Jones e Benovitz (1976), sobre o efeito prazeroso subjetivo ("high") e o efeito cardiovascular, nos quais foram utilizadas altas doses de THC. Neste estudo, os autores descreveram a ocorrência de uma síndrome de abstinência iniciada, 6 horas após a interrupção do uso, com agitação, seguida após mais 6 horas de agitação psicomotora e insônia. Em 1979, Georgotas & Zeidenberg também observaram tolerância aos efeitos subjetivos da maconha em 5 usuários saudáveis, que foram acompanhados por 4 semanas, durante as quais fumaram em média 10 baseado por dia. Na primeira semana de retirada da maconha, os sujeitos tornaram-se mais irritados, não cooperativos, algumas vezes hostis, apresentaram redução do apetite e insônia. Estes efeitos desapareceram ao final da terceira semana de abstinência. Estudos que comprovaram a equivalência dos sintomas apresentados pelos animais após a cessação do consumo, com aqueles apresentados por seres humanos só apareceram mais tarde (Aceto et al., 1995; Tsou et al., 1995). Haney et al (1999a,b) compararam usuários pesados de THC oral ou fumantes de maconha com respectivos grupos controles (placebos) e demonstraram que a abstinência ao THC está associada com aumento da ansiedade, depressão e irritabilidade, em ambos os grupos experimentais. No grupo que usou THC oral foi relatado decréscimo na qualidade e quantidade do sono e da ingestão de alimentos. Em outro estudo foi comparada a síndrome de abstinência entre usuários de THC oral e de maconha, tendo esta sido observada somente no grupo de fumantes (Hart et al, 2002).

Budney e colaboradores (1999) documentaram pela primeira vez em 54 adultos dependentes de maconha, com idade de $33,8 \pm 8$ anos, por meio de questionário de 22-itens (Marijuana Withdrawal Symptom Checklist), os seguintes dados baseados no último episódio de abstinência: 57% experimentaram mais que 6 sintomas da síndrome de abstinência com gravidade moderada e 47% experimentaram mais que 4 sintomas graves. A gravidade da síndrome foi maior naqueles que tinham também outros transtornos psiquiátricos e uma frequência grande de consumo. O conjunto de sintomas e sinais apresentados foi compatível com aqueles observados em laboratório. No mesmo ano, Haney e colaboradores (1999) observaram o desenvolvimento de tolerância já no 4º dia de consumo, em uma amostra de indivíduos que recebeu altas doses de THC. Este fenômeno foi relacionado a um efeito prazeroso logo após o uso, chamado "high". A síndrome de abstinência apareceu em consumidores de altas e baixas doses, em intensidade também variável sem referência a qualquer benefício com o uso. Outro estudo (Pope et al, 2003) comparou usuários diários de até 5000 vezes no período anterior à pesquisa, com aqueles que usaram apenas 50 vezes, mostrando que os usuários pesados obtiveram uma performance baixa em teste para a memória recente (recuperação da lista de palavras) do 1º ao 7º dia de abstinência, que melhorou ainda mais no 28º dia, pontuando abaixo do grupo controle (não usuários). Aqueles que iniciaram o uso antes dos 17 anos, se comparados com aqueles que iniciaram depois (tardios), controlados os grupos para todas as variáveis que poderiam influenciar no resultado (idade, sexo, raça, características familiares), mostraram que a precocidade do consumo determinou problemas com a inteligência verbal também na abstinência. Gruber e colaboradores. (2003) também mostraram que usuários diários têm mais problemas que usuários esporádicos. Com o aumento do número de usuários frequentes ou diários, os problemas decorrentes também aumentaram, como o custo pessoal e social, assim como acontece com todas as outras drogas.

Apesar de ainda não ser aceita por alguns estudiosos, sintomas como ansiedade, fissura, insônia e inapetência, são relatados como parte do quadro da síndrome de abstinência da maconha, e considerados pelos usuários dependentes muito semelhantes aqueles da síndrome de abstinência do tabaco (Haney et al., 2001). Esta comparação também é feita quando os usuários descrevem a dificuldade de controle do uso, a fissura, em decorrência da qual os usuários recaem e, conseqüentemente, aderem pouco ao tratamento. Um aspecto ainda controverso neste campo é a possibilidade de que os usuários crônicos poderiam ter um risco aumentado de consumir outras substâncias. Em função das evidências e da relevância clínica da síndrome e do aumento do consumo, principalmente entre adolescentes, mais pesquisas têm sido estimuladas para o melhor entendimento do quadro e o tratamento mais adequado do paciente (Kouri & Pope, 2000). Entretanto, muitos trabalhos realizados até o final da década de noventa foram alvo de críticas pela falta de consistência dos protocolos experimentais, persistindo questionamentos sobre a ocorrência de uma síndrome de abstinência (Smith, 2002; Martin, 2002). Mais recentemente, com o aumento do consumo e dos problemas relacionados, dos casos de dependência, da descrição de um sistema canabinoide endógeno e do desenvolvimento de antagonistas canabinóides, começaram a ser desenvolvidos estudos melhor controlados e com maior rigor metodológico. Esses novos estudos têm evidenciado uma significativa prevalência de síndrome de abstinência entre os usuários de maconha (Budney et al., 2001). Em recente revisão sobre a validade e significância da síndrome de abstinência a maconha, Budney e colaboradores (2004) concluem que os estudos mais recentes, tanto em animais como em humanos sob regime de tratamento ambulatorial ou hospitalar, têm sido realizados com rigorosos critérios científicos metodológicos,

corroborando a existência da síndrome de abstinência da maconha com relevante importância clínica e sugerem que esta seja incluída na próxima revisão do DSM.

Assim como a do tabaco e de outras substâncias de abuso, a síndrome de abstinência da maconha aparece entre o 1º e 3º dias após a cessação (fase inicial), chega ao máximo da intensidade entre o 2º e 6º dias, continuando por até 15 dias com menor intensidade do quadro. Cada substância psicotrópica tem uma forma de interagir com o sistema nervoso e a complexidade desta interação determinará todos os fenômenos que dela decorrem. Isto talvez explique a semelhança entre os sintomas e sinais da abstinência da nicotina e da maconha, ambas utilizadas pela mesma via de administração e também com receptores cerebrais endógenos específicos, onde se ligam diretamente (Budney et al., 2003; Vandrey et al., 2005a; Vandrey et al., 2005b).

Alterações cognitivas, cerebrovasculares e psiquiátricas têm sido demonstradas em usuários crônicos de maconha. Para entender melhor a duração destas modificações uma avaliação da neurofisiologia por meio do EEG foi aplicada durante a síndrome de abstinência e mostrou que as ondas theta e alpha estavam mais lentificadas que o controle e assim permaneceram após o 28º dia de abstinência, o que explicaria as manifestações cognitivas persistentes. Mais estudos devem ser desenvolvidos com o objetivo de acompanhar este processo e avaliar sua reversibilidade (Herning et al., 2003).

No ser humano os sintomas da síndrome de abstinência da maconha foram descritos primeiramente como emocionais e depois comportamentais. Os mais frequentes são: humor negativo (irritabilidade e depressão), insônia, diminuição do apetite, perda de peso e dores musculares, com desconforto físico e arrepios. A gravidade do quadro também varia de acordo com múltiplos fatores. Já existem evidências que os dependentes de maconha têm fissura e lapsos decorrentes da síndrome de abstinência e em função disso, recaem (Moore & Budney, 2003).

Com a comprovação da existência da síndrome de abstinência e a alta taxa de recaídas em função desta, semelhante ao tabagismo, algumas terapias farmacológicas sendo estudadas para o tratamento, como a própria terapia de substituição com a utilização da maconha sintética, que administrado durante a abstinência diminuiu as taxas de ansiedade e depressão, melhorando os problemas com o sono, diminuindo os arrepios, a fissura e revertendo a inapetência se comparado ao placebo. Não existe dúvida que ela pode se iniciar já nas primeiras 24 horas após a cessação do uso com sintomas de irritabilidade, ansiedade, agitação psicomotora, diminuição do apetite; alterações do sono com sonhos desagradáveis, dores musculares, cefaléia e taquicardia. Para tratá-la, outras terapias farmacológicas vêm sendo estudadas, sendo descritos resultados positivos com o uso do divalproato de sódio para aqueles que apresentam ansiedade e fissura intensas, pois aumenta o nível de GABA no cérebro, que reduz esta sintomatologia (Haney et al., 2004). O Nefazodone tem sido estudado para o controle da ansiedade e das dores musculares da síndrome de abstinência com resultados positivos (Haney et al., 2003).

A história do uso da maconha pela humanidade, seja como um tempero, como parte de rituais religiosos ou com finalidade terapêutica, vem sempre associada a uma "ampliação da consciência", geralmente descrita como algo suave, sendo a droga considerada uma substância de baixo potencial de intoxicação e portanto, culturalmente assimilada como "leve" até os dias de hoje. Estes aspectos histórico-culturais podem ter contribuído para este descompasso na investigação de sua ação e de seus efeitos. Atualmente os canabinóides tem sido investigados para alívio de sintomas de diferentes doenças graves e estigmatizantes, como o câncer e a AIDS, entre outras. Em função do aumento do seu consumo e dos problemas relacionados, outra tendência atual tem sido rever a importância do papel da maconha como fator de agravamento à saúde, principalmente de adolescentes, sobretudo no impacto de seu uso sobre a vida escolar e também, sobre a evidência da existência das síndromes de dependência e abstinência.

Referências

Aceto, MD; Scates, SM; Lowe, JA; Martin, BR (1995) Cannabinoid precipitated withdrawal by a selectivity cannabinoid receptor antagonist SR 141716A. Eur. J. Pharmacol. 282(1-3): R1-R2

Budney, AJ. Hughes, JR, Moore, BA, Vandrey, R (2004) Review of the validity and significance of the cannabis withdrawal syndrome. Am J Psychiatry 161:1967-77.

Budney, AJ; Moore, BA; Vandrey, RG; Hughes, JR (2003) The time course and significance of Cannabis Withdrawal. Journal of Abnormal Psychology 112: 393-402.

Budney, AJ, Novy, PL, Hughes, JR Marijuana Withdrawal Among Adults Seeking Treatment for Marijuana Dependence, Addiction, 94(9): 1311-1321, 1999.

Compton, DR; Dewey, WL; Martin, BR (1990) Cannabis dependence and tolerance production. Adv Alcohol Subst Abuse 9(1-2):129-47).

Crowley, TJ, MacDonald, MJ, Whitmore, EA, Mukulich, SK Drug and Alcohol Dependence (in press)

Cannabis Dependence, Withdrawal, and Reinforcing Effects Among Adolescents with Conduct Symptoms and Substance Use Disorders

De Fonseca, FR (1997) Activacion of corticotrophin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276:2050-2054.

Fehr, K., and Kalant, H. Cannabis and Health Hazards: Proceedings of an ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use. Toronto, Canada: Addiction Research Foundation, 1983.

Georgotas, A & Zeindeber, P (1979) Observations on the effects of four weeks of heavy marijuana smoking on group interaction and individual behavior. *Compr Psychiatry* 20(5):427-32.

Gilbert, J, Campos, AC, Ashby, CRJr, Heidbreder, CA; Gardner, EL (2004) International Cannabinoid Research Society, 14th Annual Meeting, Paestum, Italy, June 22 — 27.

Gonzalez S; Cebeira M, Fernandez-Ruiz J (2005) Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav*, 23.

Gruber AJ, Pope, HG, Hudson, JI, Yurgelun-Todd D (2003) Attributes of long-term heavy users: a case-control study. *Psychological Medicine* 33:1415-22.

Haney, M; Ward, AS; Corner, SD; Foltin, RW; Fischman, MW (1999a) Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 14:385-394.

Haney, M; Corner, SD; Ward, AS; Foltin, RW; Fischman, MW (1999b) Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology*, 14:395-404.

Haney, M, Hart, CL., Vosburg, SK., Nasser, J, Bennett, A, Zubarán, C; Foltin, RW (2004) *Neuropsychopharmacology*, 29(1): 158-170.

Hart, CL; Ward, AS; Haney, M; Comer, SD; Foltin, RW; Fischman, MW (2002) Comparison of smoked marijuana and oral delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 164:407-415.

Hollister, L.E. (1986) Health aspects of cannabis. *Pharmacol. Rev.* 38: 1-20.

Kouri, EM; Pope, MG; Lukas, SE (1999) Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology*, 143:302-308

Jones, R.T. and Benowitz, N. (1976) The 30-day trip - clinical studies of cannabis tolerance and dependence. In M Braude and S. Szara (eds) *Pharmacology of Marijuana*. Volume 2. New York: Academic Press.

Jones RT, Benowitz N, Bachman J. (1976) Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci* 282:221-39.

Jones, R.T.; Benowitz, N.L.; and Herning, R.I. (1981) Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 21:143S-152S.

Martin, BR Antagonists and Agonists for Cannabis. NIDA project. (in press)

Moore BA; Budney, AJ (2003) Relapse in outpatient treatment for Marijuana dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 25: 85-89.

Pope Jr, HG; Gruber, AJ; Hudson, JI; Huestis, MA; Yurgelun-Todd, D (2002) Cognitive measures in Long-term Cannabis Users. *Journal of Clinical Pharmacology* 42: 41S-47S.

Pope Jr, HG; Gruber, AJ; Hudson, JI; Cohane, G; Huestis, MA; Yurgelun-Todd, D (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 69: 303-310.

Rubino, T; Patrini, G; Massi, P; Fuzzio, D; Vigano, D; Giagnoni, G; Parolaro, D (1998) Cannabinoid-precipitated withdrawal: a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 285(2):813-819.

Tsou, K; Patrick, S; Walker, MJ (1995) Physical withdrawal in rats tolerant to delta-9-tetrahydrocannabinol by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacology*. 280:R13-R15

Wikler, A (1976) Aspects of tolerance to and dependence on cannabis. *Ann NY Acad Sci* 282:126-47