

Tratamento farmacológico para maconha

Alessandra Diehl Reis e Ronaldo Laranjeira

Introdução

Até a década de 70 o tratamento da dependência química era caracterizado quase que exclusivamente como intervenções não farmacológicas, com exceção, por exemplo, do dissulfiram, o qual já vem sendo utilizado há meio século e com um papel bastante definido no organograma de opções das intervenções farmacológicas no tratamento do alcoolismo. 1

Atualmente há um crescente interesse pela busca de novas medicações que auxiliem os usuários de substâncias psicoativas no processo de obtenção da abstinência da droga de abuso. É importante notar que o tratamento medicamentoso, apenas, é insuficiente para o tratamento de um transtorno complexo e multifatorial como a dependência química.

Para qualquer medicamento ser efetivo ele deve ser tomado regularmente. A não adesão medicamentosa é muito comum na prática médica; não sendo somente um problema entre pacientes com abuso de drogas. Entre as razões para a não adesão pode-se citar: a negação da doença, os efeitos colaterais desagradáveis, falsas crenças sobre a medicação, ect. Assim sendo, parte da farmacoterapia precisa incluir uma intervenção pro-ativa que ajude os pacientes aderir ao regime medicamentoso diário. É intuitivo, mas sempre bom lembrar aos pacientes que o medicamento só ajuda se este for tomado como prescrito. 2

Quando um medicamento "não funciona", a maioria dos clínicos esquece de perguntar aos seus pacientes se os mesmos estão tomando todas as pílulas conforme orientado. A melhora da adesão medicamentosa pode ser obtida através das seguintes recomendações: 1. prover ao paciente educação sobre a medicação (ex: como ela funciona, potenciais efeitos colaterais, objetivos específicos a serem obtidos com a medicação, ect), 2. vigilância repetitiva da tomada da medicação através do incentivo e da contagem de cápsulas em cada visita médica, 3. fornecer ao paciente estratégias simples e habilidades que o auxiliem a não esquecer de tomar o remédio, 4. averiguar possíveis causas da não adesão medicamentosa. 2

Dentre os principais objetivos da intervenção farmacológica destaca-se: o auxílio na aquisição da abstinência; controle dos estados de intoxicação; tratamento de co-morbidades psiquiátricas; controle sobre a fissura ou "craving"; auxílio na recuperação do controle sobre os impulsos (ou compulsão) para iniciar o comportamento de busca e de uso da substância, os quais muitas vezes leva o indivíduo a recaídas freqüentes. 1

Para tanto, inúmeros ensaios clínicos vem sendo realizados com pacientes dependentes do álcool, cocaína, metanfetaminas, opióide e nicotina. Até recentemente, relativamente pouca pesquisa vinha sendo focalizada no tratamento do abuso ou da dependência de maconha; muito embora as desordens relacionadas a esta droga têm recebido crescente atenção e interesse. Dois fatores principais podem ter contribuído para a falta de pesquisas clínicas focalizadas neste transtorno. Primeiro, havia uma convicção comum que o abuso de maconha raramente acontecia como um problema primário, sendo observado somente na presença simultânea de álcool ou abuso de outra droga. Segundo; muitos acreditavam que o uso de maconha não produzia uma verdadeira síndrome de dependência, conseqüentemente o tratamento para auxiliar a abandonar o uso da droga nunca havia sido planejado. 3

Dados contrários a estas convicções começaram a aparecer nos recentes anos 80. A demanda para tratamento de problemas relacionados à maconha em programas de abuso de substâncias duplicou entre 1992 e 1998 nos Estados Unidos, de tal forma que a porcentagem de admissões para tratamento de maconha (23%) aproximou-se das admissões para tratamento de cocaína (27%) e heroína (23%) (SAMHSA, 1999). O desenvolvimento de estudos sobre a eficácia dos tratamentos da dependência de maconha começou a aparecer na literatura científica somente a partir da década de 1990. 3

A evidência disponível sobre o tratamento farmacológico para a dependência de maconha Apesar de todos os avanços em diversas linhas de pesquisas sobre a maconha, pouca evidência científica ainda se tem disponível sobre o tratamento farmacológico para a síndrome de dependência de maconha; haja vista a escassez de ensaios clínicos avaliando novas medicações nesta população específica. 4 Há também a presença de relatos de casos isolados com baixo poder de evidência.

Os ensaios clínicos disponíveis pecam em muitas limitações metodológicas a contar pelo curto período de observação, ensaios não controlados, análise de populações heterogêneas e o número insuficiente de sujeitos de pesquisa incluídos a fim de permitir quaisquer generalizações. Outros poucos ensaios clínicos avaliaram a efetividade de medicações em pacientes com comorbidade entre depressão e esquizofrenia com dependência de maconha

Até o momento pouca publicação científica avaliou medicações para o tratamento da dependência de maconha como um resultado primário. No entanto, há dados limitados que examinaram os efeitos do tratamento farmacológico em dependência de maconha através de análises secundárias de estudos que avaliaram outras dependências. Por exemplo, há relato de diminuição do uso de

maconha em um subgrupo de pacientes dependentes do álcool com depressão que receberam fluoxetina. (Cornelius et al., 1998). Os pacientes que receberam placebo usaram quase 20 vezes mais cigarros de maconha quando comparados com aqueles que usaram fluoxetina, e o número de dias de uso de maconha foi cinco vezes mais alto no grupo placebo. Semelhantemente, um estudo que examinou a bupiriona para o tratamento de ansiedade em pacientes dependentes de opióide revelou que embora o tratamento com bupiriona não tenha reduzido os sintomas de ansiedade; os pacientes que receberam bupiriona tiveram uma redução estatisticamente significativa quanto ao uso de maconha quando comparado ao grupo que recebeu placebo (McRae et al., 2000). Estes estudos sugerem que os antidepressivos ou medicamentos ansiolíticos podem ter um papel no tratamento da dependência de maconha. 3

Algumas pesquisas recentes têm focalizado no potencial uso de medicamentos para tratar os sintomas associados à abstinência desta droga. A síndrome de abstinência de maconha foi recentemente documentada em estudos clínicos e laboratoriais controlados (Budney et al., 1999; Budney et al., 2001; Kouri & o Papa, 2000). Com esta intervenção, presume-se que os sintomas de abstinência podem contribuir para a dificuldade em manter a abstinência, e, portanto, minimizar os sintomas de abstinência pode ser útil no tratamento da dependência de maconha. 3 Um estudo preliminar controlado em laboratório avaliou os efeitos da bupropiona de liberação contínua em 10 fumantes pesados de maconha que não buscavam tratamento. Durante um período de abstinência de 12 dias, os participantes que receberam bupropiona (300 mg/dia) relataram mais irritabilidade e humor depressivo que os participantes que receberam placebo (Haney et al., 2001) 10. Há a hipótese que os efeitos estimulantes da bupropiona podem ter piorado sintomas de abstinência de maconha. Este mesmo grupo de pesquisadores examinou os efeitos do nefazodone, um antidepressivo de ativação mínima, usado no mesmo modelo experimental anterior. (Haney et al., 2003). O nefazodone diminuiu os relatos de ansiedade e de dor muscular durante o período de abstinência, mas não reduziu sentimentos de irritabilidade ou melhorou a qualidade de sono. Estes estudos iniciais são limitados pelo uso de doses baixas de medicação e a avaliação de sujeitos de pesquisa que não buscavam tratamento. No entanto, tais estudos refletem o crescente reconhecimento da validade e severidade da síndrome de dependência de maconha, e provavelmente serão seguidos por esforços adicionais que visam tratar a síndrome de abstinência desta droga. 3

Outra intervenção farmacológica provável de receber atenção futura é o uso de um antagonista canabinóide que bloqueia os efeitos da maconha. Recentes pesquisas indicam que o receptor CB1 está envolvido no comportamento, na cognição, na psicomotricidade e nos efeitos cardiovasculares da maconha. (Ledent et al., 1999; Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). O antagonista seletivo CB1 SR141716 (Rimonabant) vem sendo testado em ensaios clínicos, principalmente em animais, para avaliar redução de peso e diminuição dos riscos cardiovasculares em pacientes obesos, aliado a dieta hipocalórica; além de ser testado em ensaios que visam diminuir as recaídas com a nicotina. Este antagonista seletivo do CB1 tem se mostrado um bloqueador dos efeitos psicológicos e fisiológicos agudos da maconha em voluntários humanos (Huestis et al., 2001), assim esta combinação ou um antagonista semelhante pode ter implicações importantes para pesquisa farmacológica futura no tratamento da dependência de maconha. 3

19,20

Haney et al (2004) em ensaio clínico placebo controlado avaliaram o uso de um agonista canabinóide, o delta-9-tetrahydrocannabinol (0,10 mg, cinco vezes ao dia) e o divalproex (0,1500 mg/dia) para alívio de sintomas de abstinência de maconha em 7 pacientes que faziam uso de 6-10 cigarros de maconha / dia durante 6 a 7 dias / semana por aproximadamente 35 dias de observação. O divalproex diminuiu o craving de maconha durante a fase de abstinência, no entanto houve piora de sintomas de ansiedade, irritabilidade e cansaço. O THC também diminuiu o craving por maconha em uma dose subjetivamente indistinguível do placebo. Os autores sugerem que o THC oral, mas não o divalproex pode ser útil no tratamento da síndrome de dependência de maconha. 11

Sabe-se que o álcool e as desordens relacionadas ao uso de maconha pioram o curso da esquizofrenia. Enquanto alguns antipsicóticos típicos demonstram valor limitado no controle do uso de substância em pacientes esquizofrênicos, estudos prévios sugerem que a clozapina um antipsicótico atípico com alta especificidade por receptores D4 pode diminuir o uso de substância nestes pacientes. Green et al (2003) avaliou o uso de antipsicóticos atípicos em pacientes esquizofrênicos com comorbidade com o uso de maconha e álcool. Trata-se de um estudo retrospectivo envolvendo 41 pacientes tratados com clozapina e risperidona durante um ano de seguimento. Os resultados mostram que a taxa de abstinência de substâncias psicoativas é significativamente maior em pacientes tratados com clozapina do que aqueles tratados com risperidona (54% vs. 13%, p= 0.05). Reconhecida as limitações deste estudo, os dados sugerem que os pacientes com comorbidade tratados com clozapina privaram-se mais do uso de álcool e maconha que aqueles tratados com risperidona. 12

O relato de caso de um homem esquizofrênico, usuário de maconha com síndrome amotivacional que apresentava pobre resposta à terapia com neurolépticos foi tratado com quatro injeções semanais de caerulein em doses de 0,6 mg/kg, com manutenção do antipsicótico anteriormente

utilizado. Observou-se melhora na escala de BPRS. Os autores sugerem que esta medicação pode ser uma droga terapêutica útil e efetiva para usuários de maconha com síndrome amotivacional. 13

Como proceder com a farmacoterapia em usuários de maconha?

O manejo medicamentoso para usuários de maconha permanece focado nos estados de intoxicação aguda por canábis, nas psicoses induzidas por maconha e na busca por comorbidades psiquiátricas associadas ao uso desta droga, como por exemplo, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e esquizofrenia.

Várias linhas de evidência sugerem que a maconha possa ter efeitos antidepressivos. Assim, muitos pacientes podem usar maconha como "automedicação" de seus sintomas depressivos. 14. Outras pesquisas, no entanto, sugerem que alguns pacientes usuários de maconha desenvolvem sintomas depressivos ao longo do uso pesado e prolongado desta droga. Parece importante que mais estudos clínicos sejam realizados a fim de identificar características de indivíduos que abusam de maconha e que possuem um risco mais elevado para depressão. 15

Os canabinóides raramente causam emergências médicas ou psiquiátricas. No entanto quando estas ocorrem, na maioria das vezes estão ligadas ao uso crônico e de altas doses, além do consumo concomitante de outras substâncias psicoativas.

Apesar do poder relaxante da maconha, a maioria das pessoas sente algum tipo de efeito desagradável ao fumá-la pela primeira vez. Quase sempre os usuários conseguem tolerar os efeitos indesejáveis da maconha ou seus próprios amigos de uso acabam socorrendo-os com medidas gerais de suporte, as quais são em geral suficientes para a resolução do episódio.

No entanto, algumas pessoas, principalmente as menos experientes com a droga, tornam-se muito ansiosas, podendo ter reações semelhantes a uma crise de pânico. Nessas situações, elas deverão ser orientadas e asseguradas por alguém experiente em um local calmo e pouco iluminado. Em raras situações pode ser utilizado um benzodiazepínico para diminuir a ansiedade. 16

Poucos dados controlados existem a respeito do tratamento de psicoses induzidas por uso de substâncias. Um estudo duplo cego placebo controlado realizado por Berk et al (1999) avaliou 30 pacientes que preenchiam critérios para desordem psicótica induzida pelo uso de canábis segundo DSM IV os quais foram tratados durante quatro semanas com olanzapina ou haloperidol. A olanzapina parece ser tão efetiva quanto o haloperidol no controle dos sintomas psicóticos induzidos por maconha, no entanto apresentou menores taxas de efeitos extrapiramidais. 18

Implicações para a prática clínica

Percebe-se que a evidência científica disponível atualmente não é sólida o bastante a fim de permitir a indicação de uma medicação efetiva capaz de atuar nos principais objetivos já citados para o tratamento medicamentoso de usuários de canábis.

A pesquisa clínica da farmacoterapia para dependência de maconha permanece ainda na "sua infância". Algum potencial de utilidade parece existir entre os antidepressivos e os medicamentos ansiolíticos no tratamento da dependência desta droga. Porém, mais estudos controlados são necessários antes que qualquer conclusão ou recomendação possa ser feita. Agentes que visem os receptores canabinóides também podem mostrar-se úteis, mas novamente não foram explorados suficientemente. 3

Considerações finais

A relativamente baixa utilização de tratamento por pessoas com dependência de maconha talvez esteja associado à falta de tratamento específico para dependência de maconha e pela relutância de muitos usuários de maconha crônicos buscarem tratamento em programas destinados a dependentes de álcool, heroína e cocaína. 18 Daí a importância de se organizar ambulatorios especializados destinados a atender esta população particular de usuários; ampliando os conhecimentos já existentes e permitindo a realização de novos ensaios clínicos avaliando novas medicações. Conseqüentemente isto pode aumentar as evidências científicas, as chances de adesão e a obtenção de melhores desfechos em usuários de maconha.

Embora poucos estudos do tratamento para o abuso e a dependência de maconha tenham sido finalizados, os relatos iniciais sinalizam alguns tratamentos que podem ser promissores e demonstram a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas e busca de intervenções efetivas. 3

Referências bibliográficas

1. Focchi GRA, Leite MC, Laranjeira R, Andrade AG. Dependência Química. Novos Modelos de Tratamento. IN: Tratamento Farmacológico das Dependências - Enfoque da Dependência de Cocaína. São Paulo, Editora Roca; 2001. p.49-64

2. Vopicelli JR, Pettinatt HM, MacLellan AT, O'Brien CP. Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions. The BRENDA Approach. IN: Dealing with Pharmacotherapy and Medication Compliance Issues. New York, The Guilford Press; 2001. p. 92-100.

3. McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat.* 2003 Jun;24(4):369-76.
4. Usuários de Substâncias Psicoativas. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento. IN: Maconha. Abuso e Dependência. 2ª edição. São Paulo, CREMESP/AMB; 2003. p.107-114.
5. Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo AS. I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país: 2001. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo; 2002.
6. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JÁ. Compêndio de Psiquiatria. Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica. IN: Transtornos Relacionados a Cannabis. 7ª edição, Porto Alegre, Artmed Editora; 2002.
7. Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States 1991-1992 and 2001-2002. *Jama.* 2004 May 5; vol 291(17):2114-2121.
8. Gotenhermen F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamics of Cannabinoides. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(40): 327-360.
9. Mandavilli A. Marijuana Research Reach for Pot of Gold Nature. Nature Publishing Group. *Nature Medicine.* Vol 9 (10),1227. NY, 2003. Available from: URL: <http://www.nature.com/naturemedicine>.
10. Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 May; 155(2): 171-9.
11. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Jan; 29(1): 158-70.
12. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res.* 2003 Mar 1; 60(1): 81-5.
13. Watanabe N, Moroji T, Tada K, Aoki N. A therapeutic trial of caerulein to a long-term heavy marijuana user with amotivational syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1984; 8(3):419-21
14. Gruber AJ, Pope HG Jr, Brown ME. Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression.* 1996; 4(2): 77-80.
15. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2001 Dec; 158(12): 2033-7.
16. Laranjeira R, Jungerman F, Dunn J. Drogas maconha, cocaína e crack. Editora Contexto, São Paulo; 1998.
17. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 May; 14(3):177-80.
18. Brief Treatments for Cannabis Dependence: Findings from a Randomized Multisite Trial. The Marijuana Treatment Project Research Group. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2004, Vol. 72, No. 3, 455-466.
19. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005 Apr 16;365(9468):1389-97.
20. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant--a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother.* 2005 Apr;39(4):684-90. Epub 2005 Mar 8.