

Intervenções farmacológica e psicossocial para os distúrbios por uso da *cannabis*

Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders

Alan J. Budney¹, Ryan G. Vandrey², Catherine Stanger¹

¹ University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA

² Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Resumo

Objetivo: A *cannabis* continua sendo a substância ilegal mais amplamente utilizada na maioria dos países desenvolvidos. Seu potencial aditivo foi estabelecido e a necessidade de intervenções em problemas relacionados à *cannabis* se tornou clara. Este artigo faz uma revisão sobre as pesquisas que avaliam os tratamentos potenciais para transtornos por uso de *cannabis*.

Método: Uma busca nos bancos de dados de publicações identificou os estudos e revisões na literatura científica sobre as intervenções psicossociais e farmacológicas nos transtornos por uso de *cannabis*. **Resultados:** Para adultos, as intervenções com base comportamental geram efeitos positivos significativos na abstinência e nas reduções no uso de *cannabis*. Em adolescentes, tratamentos similares e intervenções com base na família demonstraram eficácia. Entre os estudos, os índices de resposta parecem ser modestos mesmo com os mais potentes tratamentos psicossociais. As avaliações das abordagens farmacológicas para os transtornos por uso de *cannabis* têm ainda que fornecer dados sobre a eficácia clínica de qualquer medicação específica. Enfoques baseados em agonistas e antagonistas parecem ser os mais promissores. Os avanços na compreensão da neurobiologia do sistema canabinoide são fonte de otimismo no sentido de que a síntese de compostos que alteram o funcionamento do sítio receptor CB₁ possa produzir medicações promissoras. **Conclusão:** As pesquisas clínicas identificaram tratamentos psicossociais eficazes, mas ainda não produziram farmacoterapias eficazes. Muitos estudos ainda têm que ser feitos para aumentar a potência e o acesso às intervenções para aqueles que buscam o tratamento para transtornos por uso de *cannabis*.

Descritores: Cannabis; Marijuana; Processos farmacológicos; Relações familiares; Resultado de tratamento

Abstract

Objective: Cannabis remains the most widely used illicit substance in most developed countries. Its addictive potential has been established and the need for interventions for cannabis-related problems has become apparent. This article provides a review of the research evaluating potential treatments for cannabis use disorders. **Method:** A search of publication databases identified research studies and reviews of the scientific literature on psychosocial and pharmacological interventions for cannabis use disorders. **Results:** For adults, behaviorally-based interventions engender significant positive effects on abstinence and reductions in cannabis use. With adolescents, similar treatments and family-based interventions have demonstrated efficacy. Across studies, response rates appear modest even with the most potent psychosocial treatments. Evaluations of pharmacological approaches to cannabis use disorders have yet to provide clinical efficacy data for any specific medication. Agonist and antagonist approaches appear to offer the most promise. Advances in understanding of the neurobiology of the cannabinoid system provide optimism that the synthesis of compounds that alter CB₁ receptor site functioning may produce promising medications. **Conclusion:** Clinical research has identified effective psychosocial treatments, but has yet to yield effective pharmacotherapies. Much work remains to enhance the potency of and access to interventions for those seeking treatment for cannabis use disorders.

Descriptors: Cannabis; Marijuana; Pharmacological process; Family relations; Treatment outcome

Introdução

A *cannabis* continua sendo a droga ilícita mais amplamente utilizada na maioria dos países desenvolvidos¹⁻⁴. As estimativas recentes da *United Nations Office on Drug and Crime* (UNODC)

são de 140 a 190 milhões de usuários no mundo. O potencial aditivo da *cannabis* foi estabelecido por meio de estudos clínicos e neurobiológicos rigorosos, tendo ficado clara nos últimos 15

Correspondência

Alan J. Budney
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
University of Arkansas for Medical Sciences
4301 West Markham Street, Slot 843
Little Rock, AR 72205
Tel.: 501-526-8443 Fax: 501-526-7816
Email: ajbudney@uams.edu

anos a necessidade de intervenções primárias e secundárias para enfrentar os problemas relacionados à *cannabis* entre jovens e adultos. Portanto, o debate sobre o potencial aditivo da *cannabis* se tornou obsoleto. As internações para tratamento de problemas primários originados por *cannabis* nos Estados Unidos mais do que duplicaram entre 1993 e 2003 e aumentos similares foram relatados na Austrália e na União Europeia^{4,5}. Em resposta a esse aumento na demanda, foram estabelecidos programas de pesquisas de tratamento em muitos países e continentes (e.g., Austrália, Brasil, Canadá, França, Alemanha, México, Espanha e Estados Unidos) para investigar formas efetivas de auxiliar as pessoas com transtornos por uso de *cannabis*. A extensão do abuso de *cannabis* e suas consequências associadas indicam claramente um problema de saúde pública que requer esforços sistemáticos focados na prevenção e na intervenção.

Os problemas e as consequências relatadas pelas pessoas que fazem tratamento para transtornos por uso de *cannabis* foram paralelos aos observados entre aqueles que estão em tratamento para outras drogas aditivas, ainda que os problemas associados ao abuso de *cannabis* tendam a ser menos graves do que os problemas associados ao abuso de drogas como a cocaína e a heroína⁶⁻⁹. Os usuários de *cannabis* que procuram tratamento confirmam o amplo espectro dos critérios de abuso e dependência, incluindo experimentar uma síndrome de abstinência e tentativas fracassadas de abandonar ou diminuir o consumo. São relatados comumente problemas na escola ou no trabalho, no relacionamento e na família, culpa relacionada ao uso de *cannabis*, dificuldades financeiras, baixa energia, baixa autoestima, insatisfação com o nível de produtividade, problemas no sono e na memória, e baixa satisfação com a vida.

Este artigo fornecerá um resumo e uma atualização da literatura científica sobre intervenções psicossociais e farmacológicas focadas no uso de *cannabis* e nos transtornos a ela relacionados. A base da literatura psicossocial abarcou aproximadamente 20 anos, mas produziu relativamente poucos estudos de desfechos de tratamento controlados. A literatura sobre a farmacoterapia abarca menos de 10 anos e compreende primariamente estudos laboratoriais que avaliaram o potencial de vários medicamentos e somente alguns ensaios clínicos. Um resumo geral alertará o leitor sobre a literatura existente; podem-se encontrar análises mais detalhadas em várias revisões recentemente publicadas¹⁰⁻¹⁸. Os comentários e discussões focarão os pontos fortes e os limites do conhecimento atual, as necessidades para o futuro e as áreas potenciais de investigações futuras.

Método

Os estudos incluídos nesta revisão foram selecionados por meio de buscas eletrônicas nos bancos de dados PubMed e OVID/Medline e por meio da revisão de listas de referências em artigos e capítulos de livros localizados. Foram revisados estudos sobre adultos e sobre adolescentes. Os estudos sobre adultos incluíram aqueles que buscavam tratamento especificamente para *cannabis* e tipicamente excluíram aqueles com problemas significativos associados a outras substâncias. A literatura sobre adolescentes inclui muito poucos artigos focados em adolescentes que procuram tratamento especificamente para *cannabis*, incluindo aqueles que ingressam em programas ambulatoriais para o uso de

substâncias em geral. A maioria desses adolescentes, no entanto, são usuários primários de *cannabis*. Revisamos ensaios clínicos aleatorizados controlados, sendo as exceções assinaladas. Para a revisão farmacoterápica, incluímos estudos laboratoriais com seres humanos, com alvo nos medicamentos para a *cannabis*, e nos ensaios clínicos (tanto abertos como controlados). Também incluímos comentários sobre alvos farmacológicos promissores coletados de recentes avanços na neurociência dos canabinoides.

Resultados

1. Enfoques de tratamento psicossocial/comportamental

1) Adultos

Desde que um levantamento inicial em 1987 relatou que muitos usuários adultos de *cannabis* estavam interessados em receber ajuda para parar ou reduzir o seu uso¹⁹, pelo menos 11 ensaios clínicos aleatórios de intervenções psicossociais em transtornos por uso de *cannabis* foram publicados. Essa literatura demonstra claramente que vários tratamentos ambulatoriais com base comportamental são eficazes para promover a redução e a abstinência do uso de *cannabis*. Os enfoques da terapia motivacional (TM), da terapia cognitivo-comportamental (TCC) e do manejo de contingências (MC) refletem a maioria das intervenções testadas, que foram todas consideradas como eficazes para outros transtornos por uso de substâncias. A Tabela 1 fornece um resumo dos tipos de intervenções que receberam suporte empírico em estudos controlados.

A TM, baseada na teoria e na técnica da entrevista motivacional²⁰, aborda a ambivalência sobre deixar o uso e procura fortalecer a motivação para a mudança. Os terapeutas utilizam um estilo empático não-confrontador de aconselhamento para guiar a pessoa para que se comprometa com e atue para a mudança. A TM é aplicada em sessões individuais de 45 a 90 minutos e pode envolver uma a quatro sessões. A TCC foca em ensinar as habilidades relevantes para abandonar o uso de *cannabis* e para evitar ou lidar com outros problemas que poderiam interferir em bons desfechos²¹. Exemplos de alvos das sessões são: análise do uso recente de ou fissura por *cannabis*, lidar com situações que desencadeiam o uso, recusa de *cannabis*, gerenciamento do humor e solução de problemas. A TCC usualmente envolve 6 a 14 sessões de aconselhamento individual ou em grupo, cada uma durando de 45 a 60 minutos. O MC envolve o uso sistemático de consequências (recompensa ou punição) para motivar a abstinência de *cannabis*. As intervenções de MC mais frequentemente estudadas e testadas com transtornos por uso de *cannabis* envolvem programas de incentivo com base na abstinência que proporcionam incentivos tangíveis (com base monetária) contingentes à abstinência, documentados por meio de testes de urina uma ou duas vezes por semana²². Os participantes recebem vouchers indicando seus ganhos, que são então intercambiáveis por artigos de varejo ou vales-presente.

Estudos de TM/TCC: O grupo de pesquisa de Roffman e Stephens realizou os testes iniciais dos tratamentos com TM e TCC. Uma série de quatro ensaios clínicos demonstrou a eficácia de TCC e TM para adultos com transtornos por uso de *cannabis*. O primeiro ensaio clínico apresentou desfechos promissores de uso de *cannabis*, mas semelhantes entre os que receberam TCC

Tabela 1 – Ensaios clínicos aleatorizados de tratamentos psicossociais para os transtornos por uso de *cannabis* (adultos)

TCC ²³	TCC vs Suporte Social	Reduções significativas no uso de <i>cannabis</i> , mas sem diferenças entre os grupos.
TCC, TM ²⁴	TCC de 14 sessões vs TM de 2 sessões vs CET	TCC e TM produziram desfechos superiores de uso de <i>cannabis</i> do que CET. Não houve diferenças entre TCC e TM.
TM/TCC ²⁵	TM/TCC de 6 sessões x 1 sessão de TM/TCC vs CET	TM/TCC produziram desfechos superiores de uso de <i>cannabis</i> do que CET; não houve diferenças entre as condições ativas.
TM/TCC ²⁶	9 sessões de TM/TCC multicêntrico vs 2 sessões de TM vs CET	TM/TCC e TM produziram desfechos superiores de uso de <i>cannabis</i> do que CET; 9 sessões de TM/TCC produziram desfechos superiores que TM.
TM/TCC ²⁷	Um mês de TM/TCC vs 4 meses de TM/TCC vs CET	Os grupos de TM/TCC produziram desfechos superiores de abstinência de <i>cannabis</i> do que CET; a maior duração de TM/TCC foi marginalmente superior à duração mais curta.
TM/TCC ²⁸	4 sessões de TM/TCC + sessões de PRN vs 9 sessões de TM/TCC	Não houve diferenças entre os grupos de tratamento.
MC ²⁹	TM vs TM/TCC vs TM/TCC/MC	TM/TCC/MC produziram maior abstinência de uso de <i>cannabis</i> do que TM ou TM/TCC.
MC ³⁰	TM/TCC vs TM/TCC/MC vs MC	TM/TCC/MC e MC produziram desfechos superiores de abstinência durante o tratamento; TM/TCC/MC tiveram abstinência superior após o tratamento em comparação com MC ou TM/TCC.
MC ³¹	TM/TCC vs TM/TCC/MC vs AD vs AD/MC	Ambas as condições de MC produziram desfechos superiores de abstinência. TM/TCC/MC apresentaram os índices mais altos de abstinência em acompanhamentos subsequentes pós-tratamento.
MC ³²	TM vs TM/MC	MC potencializou o comparecimento ao tratamento, não afetou o uso de <i>cannabis</i> . Observe-se que MC teve como alvo o comparecimento e não a abstinência.
MC ³³	TM/TCC vs. TM/TCC/MC vs MC vs. Administração de Caso	MC potencializou a retenção do tratamento e a abstinência de <i>cannabis</i> , tendo TM/TCC produzido os melhores desfechos de uso de <i>cannabis</i> .

em grupo e intervenções de suporte social em grupo²³. Um segundo estudo comparou uma intervenção de 14 sessões de TCC em grupo, uma intervenção com duas sessões individuais de TM e uma condição controle de espera por tratamento (CET)²⁴. Para ambos os tratamentos ativos, os dias de uso de *cannabis*, o montante utilizado por dia, o número de sintomas de dependência e os problemas relacionados à *cannabis* diminuíram em comparação com o grupo CET, ainda que não tenham sido encontradas diferenças entre as condições de TCC e de TM. Este achado levantou a possibilidade de que os tratamentos breves de TM poderiam produzir desfechos equivalentes às intervenções de TCC mais longas. Um estudo australiano empregou um desenho experimental similar comparando um grupo híbrido com seis sessões de TM/TCC, um grupo híbrido de TM/TCC com uma sessão e um grupo de CET²⁵. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos ativos produziram desfechos melhores para o CET, tendo sido observadas pequenas diferenças entre os grupos de tratamento ativo, ainda que algumas tendências tenham emergido, sugerindo índices de abstinência melhores para aqueles que receberam seis sessões de TM/TCC.

O ensaio clínico final nessa série foi realizado em três centros nos Estados Unidos (EUA) com um tamanho de amostra de 450 usuários de *cannabis*²⁶. Uma intervenção de nove sessões de TM/TCC, outra com duas sessões de TM e uma condição de CET foram comparadas. As intervenções de TM/TCC novamente produziram melhores desfechos de redução de uso e de abstinência de *cannabis* do que a CET. No entanto, nesse ensaio clínico maior, os resultados claramente indicaram melhores desfechos de uso de *cannabis* para o tratamento com nove sessões de TM/TCC em comparação com a intervenção somente de TM breve. Os achados

eram semelhantes em todos os centros e não foram moderados por etnia ou gênero.

Mais recentemente, um estudo no Brasil comparou uma intervenção de TM/TCC na qual foram realizadas quatro sessões semanais (um mês de duração) com uma intervenção com as quatro sessões durante o curso de três meses²⁷. As medidas de desfecho de uso de *cannabis* melhoraram em ambos os tratamentos em comparação a um grupo de controle de espera, mas não diferiram entre si. Houve uma tendência em direção a maior redução no uso ao longo do tempo e a maiores reduções na dependência no tratamento de mais longa duração.

Reconhecendo que os desfechos gerais alcançados com o curso usual de TM/TCC são moderados, o grupo de Stephens e Roffman começou a desenvolver e testar um modelo de tratamento de cuidado crônico denominado “tratamento de dependência de *cannabis* PRN”²⁸. Após quatro sessões iniciais de TM/TCC, os participantes podem escolher frequentar mais sessões de TM/TCC, se desejarem, durante um período de 28 meses. Infelizmente, no primeiro estudo, somente uma minoria (25%) fez uso de sessões de tratamento contínuas e o grupo de PRN não apresentou índices de abstinência maiores em comparação a uma condição de comparação com sessões fixas. No entanto, os indivíduos que tinham maior utilização de sessões de PRN apresentaram maiores níveis de abstinência (60%) no acompanhamento.

Em resumo, adultos com transtornos por uso de *cannabis* respondem positivamente aos modelos individual e em grupo de TM e de TCC e de sua combinação. Intervenções com TM/TCC de mais longo prazo podem produzir desfechos mais robustos do que muitos modelos mais breves, mas mesmo uma a duas sessões de intervenções de TM apresentam eficácia. Também a

experiência do terapeuta pode estar relacionada com o fato de que esses tratamentos alcancem melhores desfechos²⁵. Essa literatura sugere que a combinação de TM e de TCC reflita o estado da arte das intervenções de aconselhamento de TCC para adultos com problemas por uso de *cannabis*. Observe-se que a redução no uso de *cannabis*, mais do que a abstinência, é o desfecho mais comum observado nos estudos. Tais reduções no uso parecem ser importantes, pois estão relacionadas às reduções em problemas e sintomas de dependência. Dito isso, os índices de abstinência e de redução nos estudos de TM/TCC sugerem que a maioria dos participantes não alcança progresso clínico substancial.

Estudos de MC: Em um esforço para melhorar os desfechos, Budney et al. adicionaram um voucher de intervenção de MC com base na abstinência aos tipos de TM/TCC previamente descritos. Um ensaio clínico inicial comparou quatro sessões de TM, 14 sessões de TM/TCC combinados e 14 sessões de TM/TCC+MC²⁹. A combinação de TM/CBT+MC gerou significativamente mais semanas de abstinência contínua de *cannabis* durante o tratamento do que TM/TCC sozinhas ou TM sozinha. Um segundo ensaio clínico comparou TM/TCC+MC com TM/TCC sozinhas e MC sozinha (sem aconselhamento) e avaliou desfechos até um ano após o tratamento³⁰. A MC sozinha e TM/TCC+MC geraram maiores índices de abstinência durante o tratamento do que TM/TCC sozinhas, mas não diferiram uma da outra. Durante o período de pós-tratamento, no entanto, TM/TCC+MC evidenciaram maiores índices de abstinência do que MC sozinha, ressaltando a importância potencial de combinação de TM/TCC e de MC para a manutenção de mais longo prazo da abstinência. Não foram observadas diferenças nos índices de abstinência entre MC sozinha e TM/TCC sozinhas durante o período de pós-tratamento.

Esses desfechos foram reproduzidos por outro grupo de pesquisa em um estudo que incluiu uma amostra mais diversificada e maior e que utilizou um programa em que se ganhavam vouchers de menor magnitude³¹. Novamente, durante o tratamento, TM/TCC+MC e MC sozinha produziram desfechos de abstinência similares entre si, mas superiores a TM/TCC sozinhas. Durante o ano de pós-tratamento, TM/TCC+MC sustentaram melhor esses desfechos do que MC sozinha.

Dois estudos avaliaram MC para o uso de *cannabis* com adultos jovens encaminhados pelo serviço de liberdade condicional (idades de 18 a 25 anos). Um ensaio clínico inicial comparou três sessões de TM com TM mais um programa de MC com um voucher baseado no comparecimento³². TM+MC geraram maiores índices de comparecimento e de término e comparecimento ao tratamento, mas não potencializaram os efeitos de abstinência de *cannabis*. Um estudo de acompanhamento comparou TM/TCC+MC, TM/TCC sozinhas, aconselhamento sobre drogas (AD) sozinho, e AD+MC³³. Ambos os grupos de MC receberam incentivos para comparecimento e abstinência de *cannabis*. A MC aumentou os índices de comparecimento, de término do tratamento e de abstinência de *cannabis*, TM/TCC geraram índices de comparecimento maiores que AD. De conjunto, TM/TCC+MC apresentaram os maiores índices de abstinência durante o período pós-tratamento, mas esse efeito não alcançou significância estatística.

Em resumo, esses estudos de MC proporcionam evidências consistentes sobre a eficácia que têm os programas de incentivo

com base em abstinência de facilitar altos índices de abstinência de *cannabis* durante o tratamento. Além disso, a combinação de TM/TCC com MC parece produzir os efeitos mais potentes e duradouros de abstinência de *cannabis* em comparação a outras intervenções testadas até hoje.

Limitações dos desfechos de tratamento para adultos: Mesmo com o tratamento mais eficaz para adultos, TM/TCC+MC, somente cerca de metade daqueles que se engajam no tratamento alcançam um período de abstinência substancial e, entre eles, aproximadamente metade volta ao uso ou recai no período de um ano^{30,31}. Ademais, os índices de abstinência de um ano nos estudos de TM/TCC e TM sozinha variaram entre 19%-29% e 9%-28%, respectivamente. Um número adicional de participantes reduz significativamente seu uso, mas ainda uma proporção substancial não apresenta evidências de progresso. Claramente, há bastante espaço para melhora nos índices de alteração no uso e abstinência de *cannabis* em adultos que ingressam em tratamento ambulatorial.

2) Tratamento de jovens/adolescentes

A maioria dos dados sobre os desfechos de tratamento das intervenções no uso de *cannabis* em jovens provêm de estudos que incluem adolescentes que utilizam múltiplas substâncias, sendo os mais comuns o uso de *cannabis* e de álcool. Múltiplos ensaios clínicos aleatorizados proporcionaram suporte empírico sobre a eficácia de tratamentos em grupo ou individuais com TM/TCC ou com base na família³⁴. As intervenções com TM/TCC estudadas foram similares àquelas para adultos em termos de escopo e de duração. As formas específicas de tratamentos com base na família testadas incluem a terapia de família estratégica breve³⁵, a terapia comportamental de família³⁶, a intervenção da rede de suporte de família e aconselhamento de abordagem de reforço comunitário³⁷, a terapia de família funcional³⁸, a terapia de família multidimensional³⁹ e a terapia multisistêmica⁴⁰. A duração, a intensidade e o conteúdo de cada um desses modelos de tratamento variam consideravelmente, mas as descrições detalhadas estão além do escopo deste artigo. Em geral, as intervenções de família incorporam redes sociais (pais, escolas, sistema judiciário, outras agências sociais) para facilitar a mudança e a identificação de áreas problemáticas. Elas também podem corrigir padrões de má adaptação familiar (ex. uso de drogas pelos pais, relacionamento de pais e filhos, supervisão parental, regras domésticas etc.). Mesmo que ainda tenham que ser claramente amparados pela literatura empírica, os enfoques familiares podem produzir desfechos mais potentes e mais duradouros do que aqueles sem envolvimento familiar.

Da mesma forma como o que ocorre com os desfechos em adultos, as reduções no uso de *cannabis* e de outras substâncias relatadas em ensaios clínicos com adolescentes foram modestas e foram difíceis de serem demonstrados efeitos robustos nos índices de abstinência. Ensaos clínicos recentes que investigaram tratamentos adjuvantes aos tratamentos-padrão apareceram na literatura. O tratamento assertivo contínuo (TAC) foi desenhado para manter os ganhos do tratamento (reduzir a recaída) alcançados durante o tratamento domiciliar⁴¹. Durante 90 dias após o tratamento, os administradores de caso realizaram visitas domiciliares semanais para facilitar o uso de outros serviços sociais, o desenvolvimento de uma rede social de suporte e o uso de estratégias para manter a abstinência. O TAC foi mais eficaz

Tabela 2 – Estudos de medicações potenciais para transtornos por uso de *cannabis*

Medicação	Mecanismo de ação	Tipo de estudo/Resultados
Atomoxetina ⁷⁹	Inibidor da recaptção de norepinefrina	Ensaio clínico aberto/Não teve efeito no uso de <i>cannabis</i> nem efeitos colaterais gastrointestinais.
Bupropiona ^{51,66}	Inibidor da recaptção de norepinefrina e dopamina	Estudo laboratorial/Abstinência exacerbada, mas efeitos reduzidos de <i>cannabis</i> . Ensaio clínico aleatorizado/Sem efeitos na abstinência ou no uso de <i>cannabis</i> .
Buspirona ^{67,68}	Agonista parcial do receptor 5HT de serotonina	Ensaio clínico aberto/Uso, fissura e irritabilidade de <i>cannabis</i> reduzidos, mas alto abandono. Ensaio clínico aleatorizado/Sem efeitos no uso de <i>cannabis</i> e no alto abandono.
Clonidina ⁵⁴	Agonista adrenérgico α_2	Estudo laboratorial/Taquicardia reduzida, mas não houve efeitos subjetivos de <i>cannabis</i> .
Divalproex ^{52,65}	Desconhecido	Ensaio clínico aleatorizado / sem efeitos no uso de <i>cannabis</i> . Estudo laboratorial/abstinência exacerbada e efeitos subjetivos aumentados de <i>cannabis</i> .
Dronabinol ^{52,58-60,71}	Agonista de receptor CB ₁	Estudos laboratoriais (2)/Abstinência de <i>cannabis</i> reduzida. Estudo laboratorial/Efeitos subjetivos reduzidos, mas sem opção de administrar <i>cannabis</i> . Estudo laboratorial/Efeitos subjetivos aumentados e sem reduzir a "recaída". Estudo aberto / Associado à abstinência de <i>cannabis</i> .
Lítio ^{69,70}	Desconhecido	Estudos abertos (2)/Associado à abstinência e uso de <i>cannabis</i> reduzidos.
Lofexedina ⁵⁹	Agonista adrenérgico α_2	Estudo laboratorial/Sozinho em combinação com dronabinol, reduzidas abstinência e "recaída".
Naltrexona ⁵⁵⁻⁵⁷	Antagonista de receptor mu-opioide	Estudos laboratoriais/Impacto variável, mas em sua maioria negativo, nos efeitos subjetivos da <i>cannabis</i> ; dose e histórico dos sujeitos podem moderar os efeitos.
Nefazodona ^{53,66}	Inibidor da recaptção da norepinefrina da serotonina, antagonista do receptor 5HT ₂	Estudo laboratorial/Sintomas de abstinência reduzidos, sem efeitos na gravidade global e não alterou os efeitos subjetivos da <i>cannabis</i> . Ensaio clínico aleatorizado/Sem efeitos na abstinência ou no uso de <i>cannabis</i> .
Rimonabant ^{61,62}	Antagonista do receptor de canabinoide CB ₁	Efeitos subjetivos e fisiológicos reduzidos da <i>cannabis</i> em estudos laboratoriais. Uso reduzido de <i>canabis</i> em estudo clínico aberto pequeno. Preocupações com efeitos colaterais.

para aumentar o compromisso e a retenção dos adolescentes no tratamento contínuo e resultou em abstinência de mais longo prazo do que nas condições comuns de tratamento.

Três estudos de intervenção com MC também tentaram ampliar os desfechos de tratamentos estabelecidos. Um programa de MC com incentivo baseado na abstinência adicionado ao Tribunal de Narcóticos e à terapia multisistêmica não melhorou claramente os desfechos⁴⁰. Observe-se que todos os jovens envolvidos no estudo já estavam recebendo incentivos e consequências com base nos resultados de testes de drogas por meio de um programa do Tribunal de Narcóticos, e o programa de MC que foi empregado pode não ter incluído os melhores métodos para prover incentivos baseados em abstinência. Além disso, um tratamento mais elaborado com base em MC melhorou os desfechos de abstinência quando foi integrado com TM/TCC^{42,43}. Esse programa de MC incluiu um programa de vouchers baseados na abstinência fornecidos pela clínica e um programa de MC baseado nos pais que os instruíam a proverem sistematicamente recompensas e consequências contingentes ao uso ou abstinência que seus filhos adolescentes fizessem de *cannabis* e de outras substâncias.

Infelizmente, os efeitos positivos da abstinência não foram tão robustos durante as avaliações no pós-tratamento. Observe-se que foi utilizado um programa de testes de urina bi-semanais, tendo os resultados sido relatados aos pais tanto nas condições de MC como nas de comparação. Esse tipo de programa de testes foi único neste estudo e pode ser um componente de tratamento ativo por si só. Finalmente, outro programa inovador com MC que utilizou um programa de recompensas com sorteios para aumentar as atividades pró-sociais e aquelas orientadas a objetivos, pareceu ser promissor⁴⁴, embora resultados de um estudo controlado ainda tenham que ser relatados.

Em resumo, múltiplos tipos de intervenções comportamentais e baseadas na família demonstraram eficácia no tratamento de transtornos por uso de *cannabis* e de outras substâncias em adolescentes. Os tratamentos com base na família podem ter algumas vantagens em relação a intervenções que somente envolvem o adolescente. Além disso, a adição de intervenções de MC a intervenções individuais ou com base na família pode ampliar os desfechos, particularmente para gerar abstinência. Porém, de forma similar aos desfechos que ocorreram com adultos, a maioria dos jovens não apresentou resposta positiva substancial

mesmo às intervenções mais potentes. Continua havendo uma necessidade clara e premente de pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos contínuos.

Desenvolvimento da farmacoterapia

Na década passada deu-se o crescente reconhecimento da 1) necessidade de intervenções eficazes para o tratamento do transtorno por uso de *cannabis*, 2) validade da síndrome de abstinência de *cannabis* e 3) estrutura e funcionamento do sistema canabinoide endógeno que estimulou a pesquisa sobre o uso potencial de medicações para tratar transtornos por uso de *cannabis*. Infelizmente, até hoje não há suporte empírico para a eficácia de qualquer medicação para ser utilizada no tratamento de transtornos por uso de *cannabis*. A literatura sobre o desenvolvimento da farmacoterapia relacionada aos transtornos por uso de *cannabis* foi revisada e resumida em considerável detalhe por outros autores^{16-18,45}. Discutimos aqui os alvos farmacológicos potenciais, revisamos brevemente os estudos laboratoriais e os poucos ensaios clínicos que foram relatados e discutimos áreas promissoras para investigações futuras. A Tabela 2 fornece um resumo desses estudos e resultados.

A síndrome de abstinência de *cannabis* foi o foco primário dos esforços na pesquisa de avaliação de medicações devido ao recente estabelecimento de sua validade e importância clínicas^{46,47}. Os usuários de *cannabis* relatam que os sintomas de abstinência impactam adversamente nas tentativas de abandono e relatam o uso de *cannabis* ou de outras drogas para aliviar esses sintomas^{48,49}. Dessa forma, a supressão ou o alívio dos sintomas de abstinência de *cannabis* poderia ser um alvo promissor para promover as tentativas de cessação de uso.

Um alvo neurobiológico primário para as intervenções farmacológicas tem sido o receptor CB₁. O componente psicoativo primário da *cannabis*, o Δ⁹-tetraidrocanabinol (Δ⁹-THC), é um agonista parcial do receptor CB₁ e seus efeitos reforçadores resultam da ativação desse receptor⁵⁰. O uso de *cannabis* altera o funcionamento de vários outros sistemas neurotransmissores. O Δ⁹-THC e outros agonistas do receptor CB₁ aumentam a liberação de dopamina (DA) na via mesolímbica dopaminérgica de recompensa e potencializam a recompensa da estimulação elétrica cerebral, efeitos associados à busca apetitiva de drogas e aos comportamentos de utilizar drogas. A intervenção no receptor CB₁ poderia impactar o uso de *cannabis* por meio de múltiplos mecanismos. As medicações agonistas, aquelas com mecanismos de ação neurobiológicos similares aos da *cannabis*, poderiam 1) atenuar os sintomas de abstinência, 2) embotar os efeitos reforçadores da *cannabis*, ou 3) reduzir as fissuras ou urgências por *cannabis* (i.e., efeito de substituição). Alternativamente, os antagonistas de receptores CB₁, medicações que bloqueiam o sítio receptor, mas que não produzem efeitos reforçadores, proporcionam outro enfoque farmacológico viável. Os antagonistas podem reduzir ou evitar o acoplamento no sítio receptor e, dessa forma, suprimir os efeitos reforçadores da *cannabis*. Outro enfoque farmacológico foi o de ter como alvo os mecanismos farmacológicos que são diferentes dos da *cannabis*, que poderiam proporcionar tanto o alívio dos sintomas de abstinência como reduzir o desejo ou o gosto

por *cannabis*, ou reduzir as condições que poderiam desencadear o uso de *cannabis* (ex., humor deprimido ou ansioso, dificuldades para dormir).

Estudos laboratoriais com humanos

Estudos laboratoriais múltiplos com pacientes hospitalizados e ambulatoriais, com usuários diários de *cannabis* que não buscavam tratamento, examinaram os efeitos da medicação na abstinência de *cannabis*, os efeitos reforçadores e subjetivos da *cannabis* fumada e modelos análogos de recaída. A bupropiona, a clonidina, a nefazodona, a naltrexona, e o divalproex não apresentaram efeitos robustos ao longo de medidas múltiplas que sugeririam eficácia terapêutica e em alguns casos produziram efeitos opostos aos desejados⁵¹⁻⁵⁸. Um estudo de acompanhamento recente com naltrexona, um antagonista de opioide, demonstrou que a dose de naltrexona e o histórico de uso de *cannabis* moderaram seu impacto nos efeitos subjetivos do Δ⁹-THC⁵⁵. Esses achados sugerem que são necessários mais estudos sobre os antagonistas de opioides e ressaltam a importância de se testar uma gama mais ampla de doses durante os testes laboratoriais iniciais dos agentes farmacológicos.

Foram observados achados positivos em estudos com alvo na abstinência de *cannabis* com doses orais do agonista de CB₁, o dronabinol (Δ⁹-THC sintético em cápsulas). Em três estudos, o dronabinol produziu reduções dependentes da dose na maioria dos sintomas de abstinência de *cannabis* e doses maiores geraram a quase completa supressão dos efeitos da abstinência^{52,59,60}. Em um desses estudos, o dronabinol sozinho não apresentou efeitos positivos em um modelo laboratorial análogo de recaída ou de autoadministração de *cannabis*⁵⁹. Um estudo anterior demonstrou que o dronabinol atenuava o efeito subjetivo da *cannabis*, mas não a opção de fumar *cannabis*. Porém, o dronabinol em combinação com a lofexidina, um agonista do receptor α₂-adrenérgico, reduziu a probabilidade de “recaída” nessas condições laboratoriais. Dois estudos laboratoriais que avaliaram o antagonista parcial de CB₁, o rimonabanto, produziram resultados mistos. Um estudo inicial demonstrou efeitos subjetivos substancialmente reduzidos da *cannabis* fumada, mas um estudo subsequente apresentou efeitos inconsistentes, o que sugere a necessidade de mais estudos para estudar o regime de dosagem^{61,62}.

Finalmente, um estudo inicial utilizando zolpidem de liberação prolongada tendo como alvo dificuldades no sono, um sintoma robusto de abstinência de *cannabis*, relatou uma atenuação do distúrbio do sono durante um período de abstinência de *cannabis*⁶³. Em estudos laboratoriais e de levantamento, a dificuldade para dormir é um dos efeitos de abstinência de *cannabis* mais comuns e com a mais alta magnitude, e foi o sintoma de abstinência mais associado à recaída de uso de *cannabis* em múltiplos estudos⁶⁴.

Ensaios clínicos

Foram relatados três ensaios clínicos farmacoterápicos aleatorizados para transtornos por uso de *cannabis*. Um ensaio clínico de seis semanas demonstrou que a adição de divalproex a uma intervenção de TCC não potencializou os desfechos de uso de *cannabis* em comparação com placebo⁶⁵. Um segundo ensaio clínico comparou nefazodona, bupropiona de liberação prolongada e placebo, e observou altos índices de abandono e nenhum efeito nos

desfechos de uso de *cannabis* para quaisquer das medicações⁶⁶. Outro ensaio clínico aleatorizado comparou bupiriona e placebo quando combinados com TM⁶⁷. Alguns efeitos de desfecho positivos, mas não robustos, de uso de *cannabis* foram associados à bupiriona, mas a maioria dos participantes não completou o estudo e foram relatados múltiplos efeitos colaterais associados à medicação.

Um estudo aberto de bupiriona com dez pacientes ambulatoriais sugeriu que a bupiriona poderia reduzir o uso de *cannabis* e os sintomas de abstinência, mas foram também relatados efeitos adversos e um alto índice de abandono⁶⁸. Dois estudos abertos com carbonato de lítio, um estabilizador de humor, sobre a abstinência de *cannabis*, foram sugestivos de efeitos positivos. Primeiro, a administração de lítio durante um episódio doméstico de sete dias estava associada a bons desfechos de *cannabis* durante o ano posterior ao tratamento, sem preocupações substanciais em termos de segurança ou de efeitos colaterais⁶⁹. Um segundo estudo relatou que quatro dos nove pacientes ambulatoriais aos quais foi prescrito lítio relataram sintomas de abstinência reduzidos. Um ensaio clínico aberto de 11 semanas com atomoxetina com 13 pessoas que procuraram tratamento relatou uma redução não significativa no uso de *cannabis*, mas efeitos colaterais relativamente sérios foram também relatados⁷⁰. Finalmente, um estudo aberto com dois pacientes aos quais foi prescrito dronabinol e que tinham sido previamente incapazes de abandonar sozinhos seu uso de *cannabis*, relatou abstinência prolongada de *cannabis*⁷¹. Um paciente recebeu doses decrescentes de dronabinol sem recaída, o outro permaneceu em um curso de manutenção de dronabinol. Múltiplos fatores de confusão e a ausência de condições de controle tornaram difícil a interpretação desses estudos abertos.

Alvos farmacológicos adicionais

A caracterização do sistema canabinoide endógeno forneceu alvos válidos que podem ser manipulados para se obter ganhos terapêuticos⁷². Dois receptores acoplados à proteína G e os ligantes endógenos baseados no ácido araquidônico para esses receptores, assim como as enzimas para controlar a síntese e a degradação dos ligantes mais conhecidos, foram identificados como seus principais componentes. Esses componentes foram localizados em áreas-chave que correspondem bem aos efeitos conhecidos da *cannabis*. Os químicos medicinais têm gerado compostos sintéticos que têm como alvo elementos específicos do sistema canabinoide endógeno, incluindo aqueles que funcionam como agonistas seletivos, antagonistas, agonistas indiretos e moduladores alostéricos no receptor CB₁^{72,73}.

Como revisado acima, um desses compostos sintéticos, o rimonabanto, um antagonista parcial de CB₁, foi testado em humanos e pode ser eficaz para bloquear os efeitos subjetivos da *cannabis*. Infelizmente, devido a eventos psiquiátricos adversos significativos observados durante ensaios clínicos e à vigilância pós-comercialização na União Européia, o rimonabanto foi retirado do mercado mundial. Assim, o desenvolvimento de antagonistas de CB₁ de segunda geração que possam bloquear os efeitos reforçadores da *cannabis* sem produzir efeitos adversos significativos tornou-se um alvo operacional para o desenvolvimento de fármacos. Similarmente, preparações orais de Δ⁹-THC (dronabinol), um agonista de CB₁, demonstraram ser promissoras em estudos

laboratoriais, mas levantou-se a preocupação sobre possíveis efeitos cognitivos e comportamentais adversos e sobre o risco de abuso do Δ⁹-THC. A síntese de agonistas alternativos de CB₁, de agonistas parciais de CB₁ ou de fórmulas alternativas de Δ⁹-THC (ex., emplastro transdérmico, dispositivos de depósito de liberação prolongada) que não produzem tais efeitos oferecem alvos alternativos para o desenvolvimento de medicações.

Outro alvo alternativo para o desenvolvimento pré-clínico de drogas foram os níveis de endocanabinoides cerebrais endógenos. O uso frequente de *cannabis* pode estimular a diminuição da sinalização de endocanabinoides no cérebro. Por seu lado, os agentes farmacológicos que elevam os níveis cerebrais dos neurotransmissores endocanabinoides poderiam aliviar a abstinência e a dependência de *cannabis*⁷². A amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), uma enzima que auxilia na desativação da anandamida, tornou-se um alvo específico, pois sua inibição pode desencadear a ativação indireta do receptor CB₁. Um inibidor de FAAH, o URB597, mostrou ser algo promissor em estudos não humanos e foi feita a hipótese de que seja um agente potencial para atenuar a abstinência de *cannabis*.

Em resumo, as medicações eficazes para o uso de *cannabis* ainda têm que ser claramente identificadas. Os achados laboratoriais mais promissores foram relatados com o dronabinol, um agonista de canabinoide, que, se implementados, seriam paralelos ao modelo de terapia agonista (substituição) que foi um êxito no tratamento de dependência e abstinência de opioides (metadona, buprenorfina, LAAM) e de nicotina (medicações de substituição de nicotina). Ensaios clínicos aleatorizados de uma terapia agonista para *cannabis* ainda têm que ser terminados, ainda que vários estudos estejam atualmente em desenvolvimento. Parece também ser necessários mais estudos sobre a combinação de agentes, como o dronabinol e a lofexidina, com base em um estudo laboratorial inicial. Os tratamentos com antagonistas de canabinoides semelhantes ao efetivo modelo de antagonista de opioide (naltrexona) também são promissores, no entanto, o único antagonista de canabinoide avaliado até hoje, o rimonabanto, teve efeitos adversos concomitantes que tornam seu uso insustentável. A síntese e o teste de antagonistas alternativos com menos efeitos adversos poderiam ser um caminho valioso para estudos adicionais. Ter-se como alvo sintomas de abstinência específicos e clinicamente importantes, tais como dificuldades de dormir, com medicações já aprovadas, proporciona outro alvo promissor para tratar a dependência de *cannabis*. Finalmente, a rápida expansão de nosso conhecimento sobre o sistema canabinoide está facilitando oportunidades animadoras para os químicos medicinais sintetizarem agentes que possam impactar a modulação e os efeitos de canabinoides, fornecendo múltiplas possibilidades para o desenvolvimento de novas medicações.

Conclusão

Os últimos 20 anos proporcionaram grandes avanços na compreensão empírica do potencial aditivo da *cannabis*. Isso inclui evidências neurobiológicas de que a *cannabis* afeta os sistemas de recompensa cerebral de uma forma similar a outras drogas de abuso, a caracterização de uma síndrome de abstinência clinicamente significativa e farmacologicamente específica, e a observação de

que um considerável número de adultos e adolescentes vivencia problemas significativos relacionados ao seu uso de *cannabis* e procuram tratamento para eles. Esse reconhecimento levou a uma onda recente de pesquisas objetivando o desenvolvimento e validação de intervenções de tratamento que sejam eficazes para auxiliar a população usuária de *cannabis* que procura tratamento. Não surpreendentemente, as intervenções que demonstraram ser efetivas, têm um estreito paralelo com as que são eficazes no tratamento de outros transtornos por uso de substâncias.

Para adultos, evidências substanciais indicam hoje em dia que intervenções baseadas no comportamento, como TM, TCC e MC, podem auxiliar os indivíduos a fazer alterações significativas em seu uso problemático de *cannabis*. Com adolescentes, esses mesmos enfoques de tratamento também demonstraram eficácia, assim como também aqueles com base na família. No entanto, enfoques de tratamento e estratégias de intervenção mais potentes são claramente necessários para corrigir os índices de resposta modestos e os índices substanciais de recaída observados com as intervenções atuais. Expectativas otimistas sobre as melhoras contínuas nos enfoques atuais são fundamentadas, haja vista os ganhos incrementais em termos de eficácia observados, como em aplicações inovadoras tais como combinar TM com TCC e integrar MC com tratamentos-padrão ou baseados na família. A melhor compreensão dos moderadores de desfechos de tratamento e dos mecanismos de ação dos tratamentos específicos também deve levar a inovações que podem adequar melhor os indivíduos a modalidades de tratamento particulares ou resultar em modificações em enfoques de tratamento que disponibilizem mais dos ingredientes ativos necessários para a mudança. Por exemplo, com TM e TCC, o número ideal de sessões ou a extensão do tratamento são desconhecidos, e com intervenções de MC, a frequência, a duração e a magnitude ideais do cronograma de incentivos utilizados para reforçar a abstinência não foram determinados, mas essas variáveis são provavelmente relacionadas à potência das intervenções de MC^{22,74}. Além disso, a exploração recente de modelos de tratamento crônicos reflete uma crescente compreensão e aceitação de que os transtornos por uso de substâncias (incluindo a *cannabis*) são condições crônicas que podem requerer intervenções contínuas para manter os ganhos e limitar a recaída.

O desenvolvimento e a avaliação dos enfoques farmacológicos para os transtornos por uso de *cannabis* ainda têm que proporcionar dados sobre a eficácia clínica de qualquer medicação específica, no entanto, essa área de pesquisa é relativamente jovem. Os enfoques agonista e antagonista parecem oferecer as perspectivas mais promissoras com base em relatos laboratoriais com humanos, ainda que permaneçam as preocupações relacionadas ao perigo de abuso e aos efeitos adversos. Os rápidos avanços na neurobiologia da *cannabis* e do sistema canabinoide são fontes de otimismo no sentido de que novos compostos similares aos agonistas ou aos antagonistas que alterem indiretamente o funcionamento do sítio do receptor CB₁ possam ser sintetizados e apresentem eficácia sem efeitos adversos. A maioria dos estudos laboratoriais que focaram na supressão dos sintomas de abstinência de *cannabis* com compostos que não têm como alvo o receptor de canabinoide não se mostraram promissores. No entanto, os achados iniciais

com alvo na disfunção do sono mostram-se algo promissores e ainda restam muitos agentes adicionais e esquemas de dosagem para serem avaliados. Múltiplos estudos para a avaliação e o desenvolvimento de fármacos em curso nos EUA e em outros lugares poderão resultar na identificação de agentes farmacológicos que melhorarão os desfechos das pessoas com transtornos por uso de *cannabis*.

Além da necessidade de se desenvolver modelos de tratamento mais potentes, está a necessidade de resolver as questões relacionadas à disseminação e à tradução de tratamento eficazes. Os sistemas de disponibilização dos serviços de tratamento de adição de substâncias estão bem atrasados em relação às pesquisas. Por exemplo, a disponibilidade de TM, TCC e MC continua sendo baixa, apesar de as evidências de eficácia desses enfoques para os problemas de dependência de substâncias que não a *cannabis* terem sido documentadas há muitos anos. Poucos conselheiros comunitários sobre o abuso de substâncias são atualmente treinados para prover TM/TCC de qualidade, ainda que pareça haver um progresso lento, mas contínuo. Os provedores de tratamento continuam sendo ambivalentes quanto às intervenções de MC devido aos seus custos e à premissa básica do MC, i.e., dar incentivos para não utilizar substâncias^{75,76}.

Em geral, o sistema de tratamento tem dificuldades para recrutar, treinar e manter as equipes de tratamento, tem um financiamento inadequado para proporcionar tratamento, tem uma insuficiente disponibilidade para atender à demanda e uma lenta adoção de inovações de tratamento com base em pesquisas, tudo contribuindo para o acesso limitado aos tratamentos mais efetivos^{77,78}. As pesquisas sobre os serviços de tratamento devem continuar a investigar métodos novos, eficientes e efetivos para a disseminação e implementação de tratamentos, incluindo o uso de tecnologias inovadoras (computador, internet, telefone) para melhorar ou auxiliar na disponibilização de tratamento, na exploração de procedimentos de treinamento e de adesão eficazes em termos de custo-benefício e na reestruturação dos sistemas atuais de provimento de serviços.

Concluindo, independente de a *cannabis* ter ou não aplicações médicas válidas, ela possui claramente potenciais aditivos. O uso pesado de *cannabis* pode contribuir para o desenvolvimento de problemas psicossociais e relacionados à saúde, e um número crescente de pessoas procura tratamento para esses problemas, a maioria das quais não tem êxito em suas tentativas de deixar o uso. A pesquisa clínica nos proporcionou várias intervenções de tratamento psicossociais eficazes, mas ainda precisam produzir farmacoterapias eficazes. Resta ainda muito trabalho para aumentar a potência e o acesso às intervenções desenvolvidas para as pessoas que procuram tratamento para transtornos por uso de *cannabis*.

Agradecimentos

Este artigo foi apoiado em parte pelas verbas de financiamento aos autores e a suas instituições pelo National Institute on Drug Abuse (DA015186 DA023526 DA025794, DA025044) e pelo Arkansas Tobacco Settlement Fund. Agradecemos também a Joni Pharis por sua assistência técnica na preparação deste artigo.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Alan J. Budney	UAMS	NIH (US)	-	-	-	-	-
Ryan G. Vandrey	Johns Hopkins	NIH (US)	-	-	-	-	-
Catherine Stanger	UAMS	NIH (US)	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UAMS = University of Arkansas for Medical Sciences; NIH = National Institutes of Health.

Mais informações consultar as instruções aos autores

Referências

- Australian Institute of Health and Welfare. Alcohol and other drug treatment services in Australia 2005-06: report on the National Minimum Data Set. Canberra, AU; 2007.
- UNODC. World Drug Report - 2009. Journal [serial on the Internet]. [cited 2009 Nov 30]. Available from: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2009.html>.
- SAMHSA. National Survey on Drug Use and Health. 2009 [cited 2009 Nov 30]. Available from: <http://www.oas.samhsa.gov/nsduh.htm>.
- EMCDDA. Annual report on the state of the drugs problem. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2008.
- SAMHSA. Treatment Episode Data Set. 2009 [cited 2009 Nov 30]. Available from: <http://www.oas.samhsa.gov/2k2/TEDS/TEDS.cfm>.
- Budney AJ. Are specific dependence criteria necessary for different substances: how can research on cannabis inform this issue? *Addiction*. 2006;101(Supl 1):125-33.
- Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, Yurgelun - Todd D. Attributes of long-term heavy cannabis users: a case control study. *Psychol Med*. 2003;33(8):1415-22.
- Levin FR, Brooks DJ, Bisaga A, Raby W, Rubin E, Aharonovich E, Nunes EV. Severity of dependence and motivation for treatment: comparison of marijuana- and cocaine-dependent treatment seekers. *J Addict Dis*. 2006;25(1):33-41.
- Stephens RS, Babor TF, Kadden R, Miller M, The Marijuana Treatment Project Research Group. The Marijuana Treatment Project: rationale, design, and participant characteristics. *Addiction*. 2002;97(S1):109-24.
- Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3.
- Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract*. 2007;4(1):4-16.
- Budney AJ, Moore BA, Sigmon S, Higgins ST. Contingency-management interventions for cannabis dependence. In: Roffman R, Stephens R, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences, and treatment*. Cambridge University Press; 2006. p.155-76.
- Copeland J. Developments in the treatment of cannabis use disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2004;17:161-8.
- McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat*. 2003;24(4):369-76.
- Roffman R, Stephens R, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences, and treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006.
- Nordstrom BR, Levin FR. Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature. *Am J Addict*. 2007;16(5):331-42.
- Benyamina A, Lecacheux M, Blecha L, Reynaud M, Lukasiewicz M. Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2008;8(3):479-91.
- Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs*. 2009;23(7):543-53.
- Roffman RK, Barnhart R. Assessing need for marijuana dependence treatment through an anonymous telephone interview. *Int J Addict*. 1987;22(7):639-51.
- Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people for change*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2002.
- Steinberg KL, Roffman R, Carroll KM, McRee B, Babor TF, Miller M, et al. Brief counseling for marijuana dependence: a manual for treating adults. In: Department of Health and Human Services: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, editor; 2005.
- Budney AJ, Stanger C. Marijuana treatment. In: Higgins ST, Silverman KS, Heil S, editors. *Contingency management in substance abuse*. New York: Guilford Press; 2007.
- Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *J Consult Clin Psychol*. 1994;62(1):92-9.
- Stephens RS, Roffman RA, Curtin L. Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(5):898-908.
- Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2001;21(2):55-64.
- Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(3):455-66.
- Jungerman FS, Andreoni S, Laranjeira R. Short term impact of same intensity but different duration interventions for cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 2007;90(2-3):120-7.
- Stephens RS, Roffman RA. *Marijuana dependence treatment PRN*. College of problems of drug dependence. Orlando, FL; 2005.
- Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping-skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(6):1051-61.
- Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2006;74(2):307-16.
- Kadden RM, Litt MD, Kabela-Cormier E, Petry NM. Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence. *Addict Behav*. 2007;32(6):1220-36.
- Sinha R, Easton C, Renee-Aubin L, Carroll KM. Engaging young probation-referred marijuana-abusing individuals in treatment: a pilot trial. *Am J Addict*. 2003;12(4):314-23.
- Carroll KM, Easton CJ, Nich C, Hunkele KA, Neavins TM, Sinha R, Ford HL, Vitolo SA, Doebrick CA, Rounsaville BJ. The use of contingency management and motivational/skills-building therapy to treat young adults with marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2006;74(5):955-66.
- Waldron HB, Turner CW. Evidence-based psychosocial treatments for adolescent substance abuse. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37(1):238-61.
- Szapocznik J, Kurtines WM, Foote FH, Perez-Vidal A, Hervis O. Conjoint versus one-person family therapy: some evidence for the effectiveness of conducting family therapy through one person. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(6):889-99.
- Azrin NH, Donohue B, Besalel VA, Kogan ES, Acierno R. Youth drug abuse treatment: a controlled outcome study. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 1994;3(3):1-16.
- Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, Liddle H, Titus JC, Kaminer Y, Webb C, Hamilton N, Funk R. The Cannabis

- Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abuse Treat.* 2004;27(3):197-213.
38. Waldron HB, Slesnick N, Brody JL, Turner CW, Peterson TR. Treatment outcomes for adolescent substance abuse at 4- and 7- month assessments. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(5):802-13.
 39. Liddle HA, Rowe CL, Dakof GA, Henderson CE, Greenbaum PE. Multidimensional family therapy for young adolescent substance abuse: twelve-month outcomes of a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2009;77(1):12-25.
 40. Henggeler SW, Halliday-Boykins CA, Cunningham PB, Randall J, Shapiro SB, Chapman JE. Juvenile drug court: enhancing outcomes by integrating evidence-based treatments. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(1):42-54.
 41. Godley MD, Godley SH, Dennis ML, Funk RR, Passetti LL. The effect of assertive continuing care on continuing care linkage, adherence and abstinence following residential treatment for adolescents with substance use disorders. *Addiction.* 2007;102(1):81-93.
 42. Kamon JL, Budney AJ, Stanger C. A contingency management intervention for adolescent marijuana abuse and conduct problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(6):513-21.
 43. Stanger C, Budney AJ, Kamon JL, Thostensen J. A randomized trial of contingency management for adolescent marijuana abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(3):240-7.
 44. Godley SH, Godley MD, Wright KL, Funk RR, Petry NM. Contingent reinforcement of personal goal activities for adolescents with substance use disorders during post-residential continuing care. *Am J Addict.* 2008;17(4):278-86.
 45. Hart CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(2):147-59.
 46. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(3):233-8.
 47. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004;161(11):1967-77.
 48. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35(4):362-8.
 49. Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, Huestis MA, Heishman SJ, Dermand JC, Simmons MS, Gorelick DA. Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users. *Am J Addict.* 2006;15(1):8-14.
 50. Cooper ZD, Haney M. Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(2):104-12.
 51. Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;155(2):171-9.
 52. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubaran C, Fohin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(1):158-70.
 53. Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;165(2):157-65.
 54. Cone EJ, Welch P, Lange WR. Clonidine partially blocks the physiologic effects but not the subjective effects produced by smoking marijuana in male human subjects. *Pharmacol Biochem Beh.* 1988;29(3):649-52.
 55. Haney M. Opioid antagonism of cannabinoid effects: differences between marijuana smokers and nonmarijuana smokers. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(6):1391-403.
 56. Haney M, Bisaga A, Foltin RW. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(1):77-85.
 57. Wachtel SR, de Wit H. Naltrexone does not block the subjective effects of oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59(3):251-60.
 58. Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin RW. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(3):301-9.
 59. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;197(1):157-68.
 60. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86(1):22-9.
 61. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Frank RA. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(4):322-8.
 62. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, Gorelick DA. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(4):505-15.
 63. Vandrey R, McCann U, Smith M, Budney AJ. Sleep dysfunction during cannabis withdrawal. Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; 2009; Reno, NV; 2009.
 64. Haney M. Role of withdrawal in relapse to marijuana use. Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. Reno, NV; 2009.
 65. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, Vosburg SK. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict.* 2004;13(1):21-32.
 66. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict.* 2009;18(1):53-64.
 67. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahlquist AE, Simpson SA, Brady KT. A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1-2):132-8.
 68. McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. *Am J Addict.* 2006;15(5):404.
 69. Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. *J Psychopharmacol.* 2009;23(1):84-93.
 70. Bowen R, McIlwrick J, Baetz M, Zhang X. Lithium and marijuana withdrawal. *Can J Psychiatry.* 2005;50(4):240-1.
 71. Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *Am J Addict.* 2008;17(2):161-4.
 72. Clapper JR, Mangieri RA, Piomelli D. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:235-43.
 73. Janero DR, Vadivel SK, Makriyannis A. Pharmacotherapeutic modulation of the endocannabinoid signalling system in psychiatric disorders: drug-discovery strategies. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(2):122-33.
 74. Lussier JP, Heil SH, Mongeon JA, Badger GJ, Higgins ST. A meta-analysis of voucher-based reinforcement therapy for substance use disorders. *Addiction.* 2006;101(2):192-203.
 75. Kirby KC, Benishek LA, Dugosh KL, Kerwin ME. Substance abuse treatment providers' beliefs and objections regarding contingency management: implications for dissemination. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85(1):19-27.
 76. Ritter A, Cameron J. Australian clinician attitudes towards contingency management: comparing down under with America. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87(2-3):312-5.
 77. McLellan AT, Carise D, Kleber HD. Can the national addiction treatment infrastructure support the public's demand for quality care? *J Subst Abuse Treat.* 2003;25(2):117-21.
 78. Carroll KM, Rounsaville BJ. A vision of the next generation of behavioral therapies research in the addictions. *Addiction.* 2007;102(6):850-62.
 79. Tirado CF, Goldman M, Lynch K, Kampman KM, O'Brien CP. Atomoxetine for treatment of marijuana dependence: a report on the efficacy and high incidence of gastrointestinal adverse events in a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):254-7.