

# Cannabis Medicinal

Perspectiva Clínica

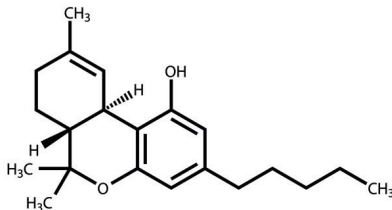
Dra. Ana Rita Andrade



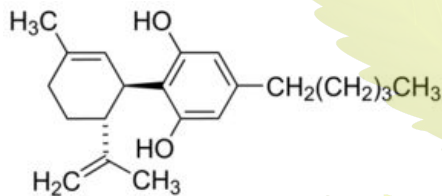
# Canabinóides, terpenos e flavonóides na clínica

## Fitocanabinóides:

- Tetrahydrocannabinol (THC)
- Canabidiol (CBD)



THC



CBD

## Endocanabinóides:

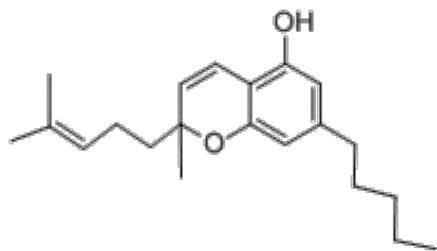
- Anandamida
- 2-AG (2-araquidonilglicerol)

## Canabinóides sintéticos:

- Nabilone
- Ribonabant

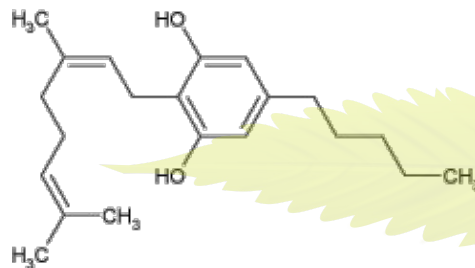
# Canabinóides, terpenos e flavonóides na clínica

## Canabicromeno (CBC)



- 3º canabinóide presente em maior concentração
- Anti-inflamatório e analgésico (menos potente que o THC)

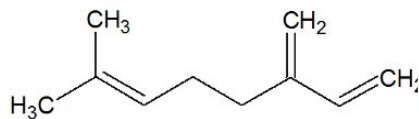
## Cannabigerol (CBG)



- Afinidade para os receptores CB1 e CB2
- Capacidade de inibir o uptake GABA superior ao THC - possível utilização como relaxante muscular na espasticidade
- Poder analgésico mais potente que o THC

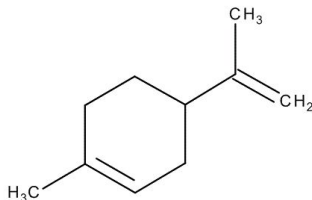
# Canabinóides, terpenos e flavonóides na clínica

## Mirceno



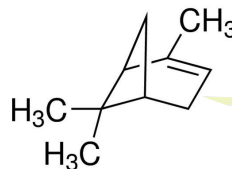
- Sedativo
- Analgético

## Limoneno



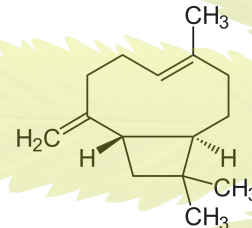
- Antidepressivo
- Imunoestimulante

## Pineno



- Reduzir ou eliminar o impacto na memória a curto prazo induzida pelo THC - acetilcolinesterase
- Anti-inflamatório via PGE1

## Beta-cariofileno



- Analgésico - Agonista selectivo CB2
- Anti-inflamatório
- Citoprotector gástrico

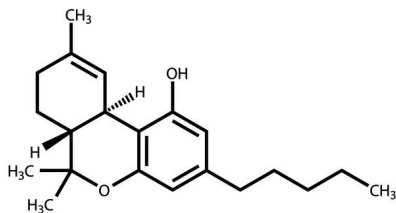
# THC VS CBD

## Diferenças na clínica

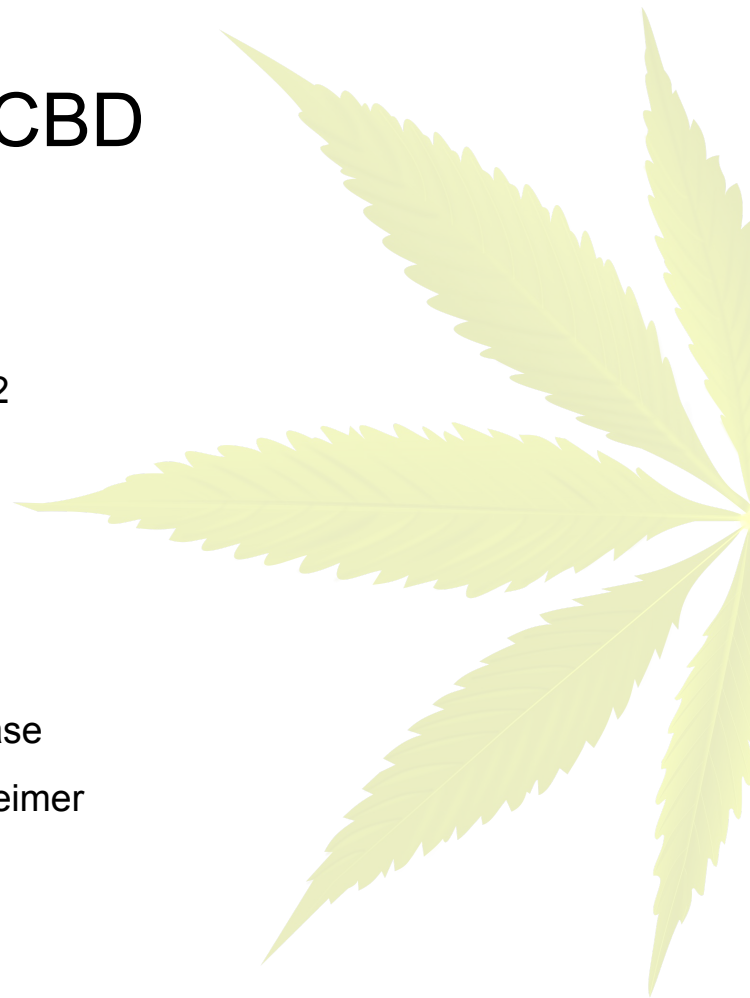


# Diferenças clínicas entre THC e CBD

## Tetrahidrocanabinol (THC) - Efeitos farmacológicos

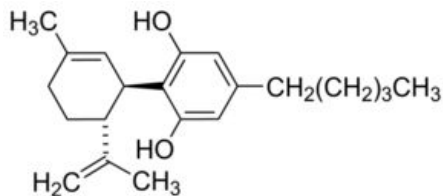


1. Analgésico via CB1 e CB2
2. Broncodilatador
3. Antioxidante
4. Tx úlcerass duodenais
5. Relaxante muscular
6. Diminui prurido na colestase
7. Diminui sintomas de Alzheimer



# Canabinóides, terpenos e flavonóides na clínica

## Canabidiol (CBD) - Efeitos farmacológicos



1. Analgésico
2. Anti-inflamatório
3. Antioxidante
4. Ansiolítico via 5TH<sub>1A</sub>
5. Possivelmente antidepressivo
6. Antipsicótico
7. Anticonvulsivante
8. Efeitos citotóxicos (células malignas)
9. Reduz a potência e eficácia do THC



# Canabinóides, terpenos e flavonóides na clínica

## Canabidiol (CBD) - MITOS

1. “Não é psicoativo”
2. “Causa comprometimento psicomotor e/ou cognitivo”
3. “É sedativo”
4. “CBD é um antagonista CB1 igual ao *Ribonabant*” !!!!!!!!!!!
5. “CBD converte-se em THC no corpo”





# Canabinóides

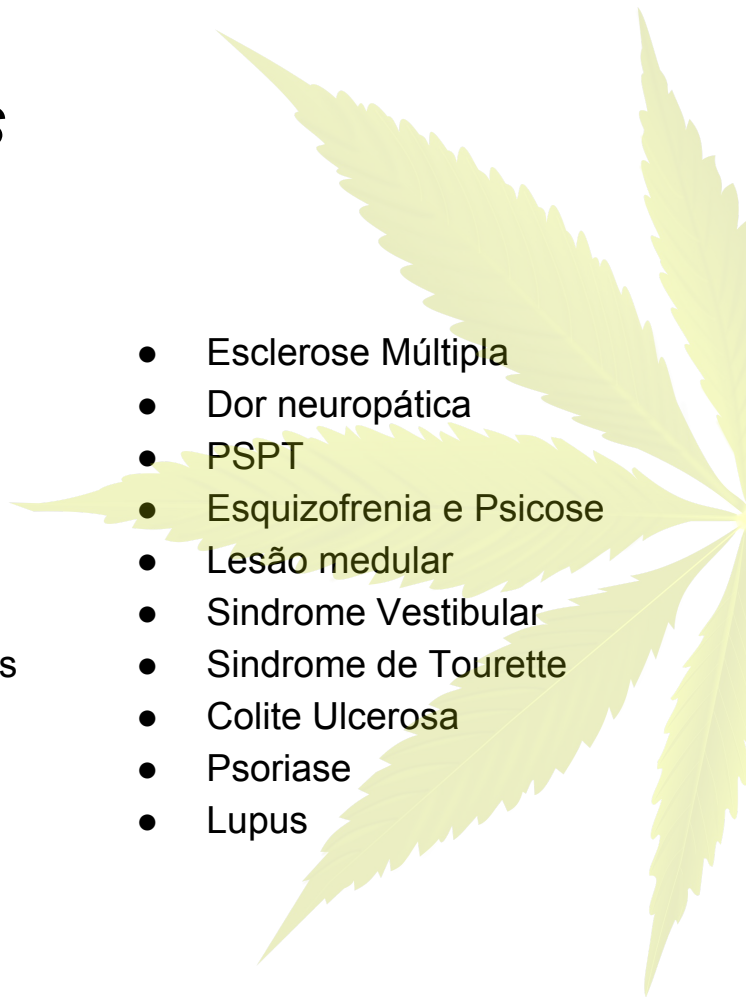
## Aplicações Clínicas



# Efeitos terapêuticos da *Cannabis*

## Patologias:

- PHDA
- Pert. de Ansiedade
- Distúrbios Autoimunes
- HIV/SIDA
- Artrite
- Caquexia
- Alzheimer
- Asma
- DCV
- Anorexia Nervosa
- Aterosclerose
- Doença de Chron
- Epilepsia
- HTA
- Distrofias musculares
- Fibromialgia
- Pert. Bipolar
- Distúrbios neurológicos
- Distúrbios GI
- Enxaqueca
- Parkinson
- Glaucoma
- Esclerose Múltipla
- Dor neuropática
- PSPT
- Esquizofrenia e Psicose
- Lesão medular
- Síndrome Vestibular
- Síndrome de Tourette
- Colite Ulcerosa
- Psoríase
- Lupus



# Efeitos terapêuticos da *Cannabis*

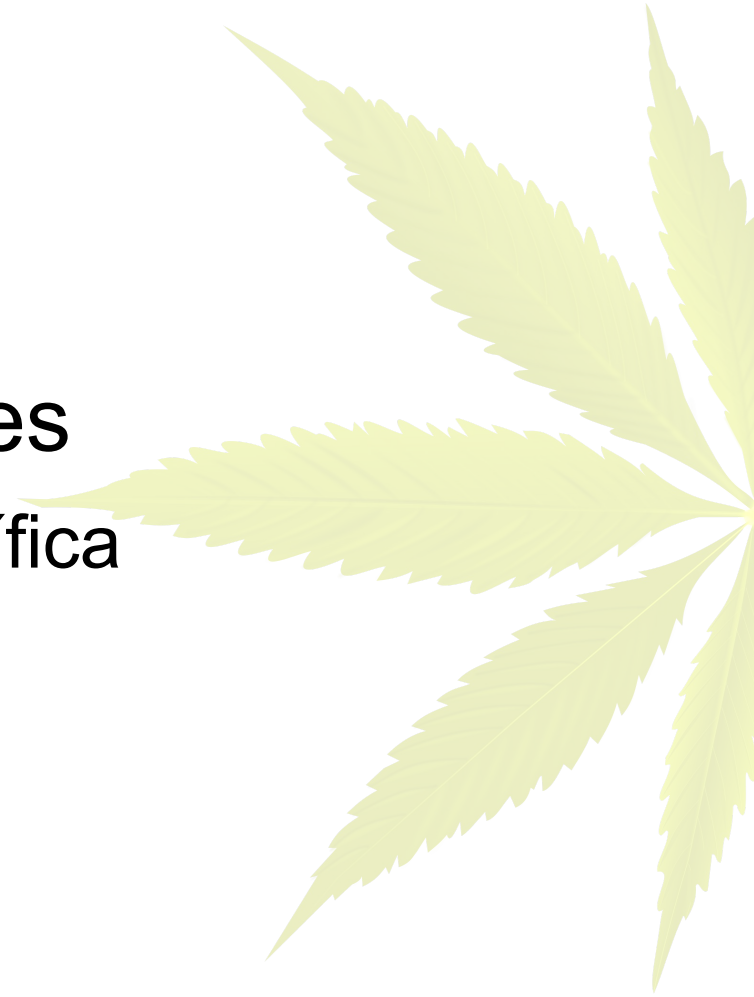
## Sintomas:

- Dor tipo cólica
- Sintomas depressivos
- Fadiga
- Cefaleias
- Insónia
- Náusea/ vômitos
- Dor
- Anorexia
- Convulsões
- Espasmos musculares e espasticidade
- Ansiedade



# Canabinóides

## Evidência Científica



# Indicações clínicas e nível de recomendação

## Nível de Recomendação

## Benefício

### Conclusiva ou evidência substancial de eficácia

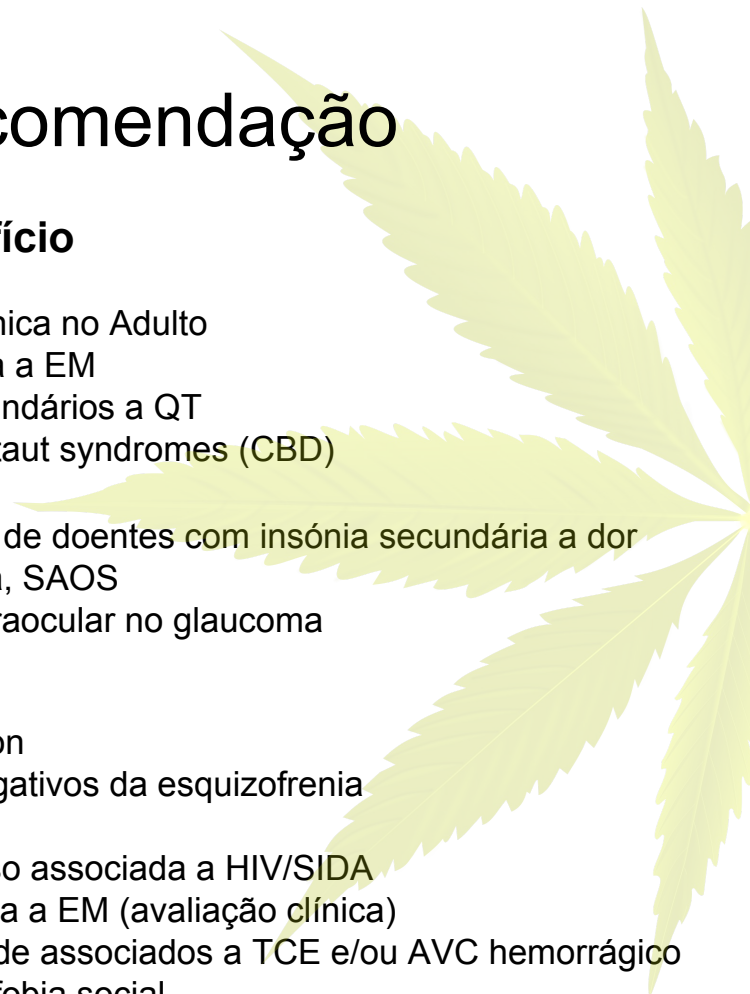
- Síndrome Dolorosa Crónica no Adulto
- Espasticidade associada a EM
- Náuseas e vômitos secundários a QT
- Dravet and Lennox-Gastaut syndromes (CBD)

### Moderada evidência de eficácia

- Melhoria nos *out-comes* de doentes com insónia secundária a dor crónica, EM, fibromialgia, SAOS
- Redução da pressão intraocular no glaucoma

### Limitada evidência de eficácia

- Síndromes demenciais
- Sintomas da D. Parkinson
- Sintomas positivos e negativos da esquizofrenia
- Stress pós-traumático
- Anorexia e perda de peso associada a HIV/SIDA
- Espasticidade secundária a EM (avaliação clínica)
- Incapacidade, mortalidade associados a TCE e/ou AVC hemorrágico
- Ansiedade associada a fobia social



# Indicações clínicas e nível de recomendação

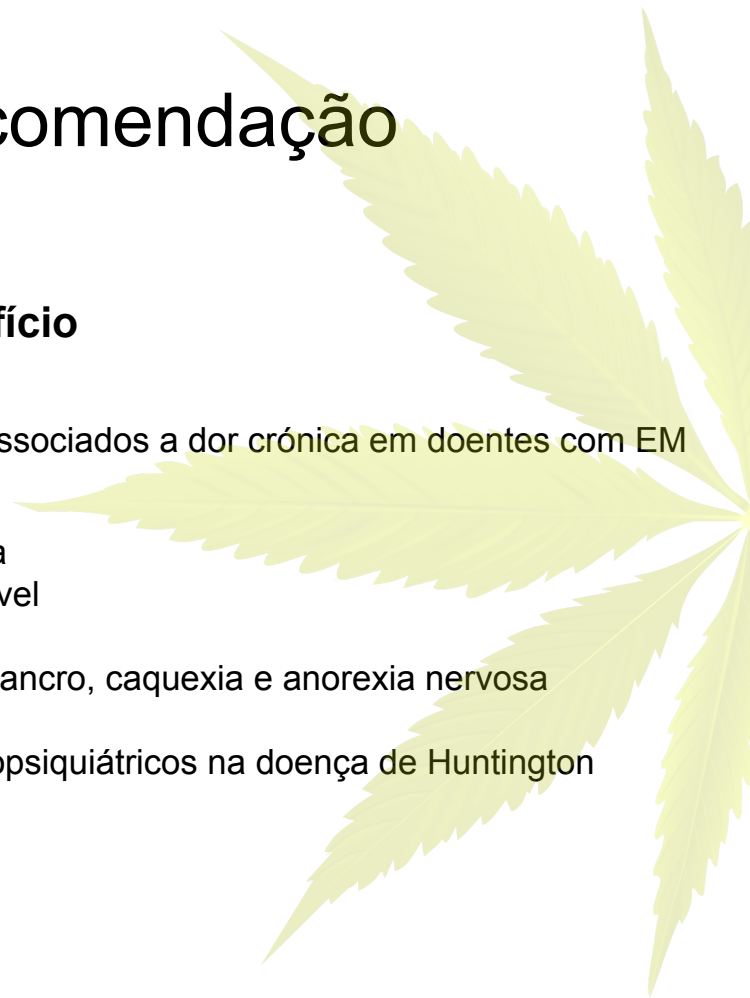
## Nível de Recomendação

**Evidência limitada de  
ineficácia**

**Evidência insuficiente de  
eficácia ou ineficácia**

## Benefício

- Sintomas depressivos associados a dor crónica em doentes com EM
- Sintomas de abstinência
- Síndrome do cólon irritável
- Glioma
- Anorexia secundária a cancro, caquexia e anorexia nervosa
- Sintomas na ELA
- Coreia e sintomas neuropsiquiátricos na doença de Huntington
- Distonia



# Canabinóides

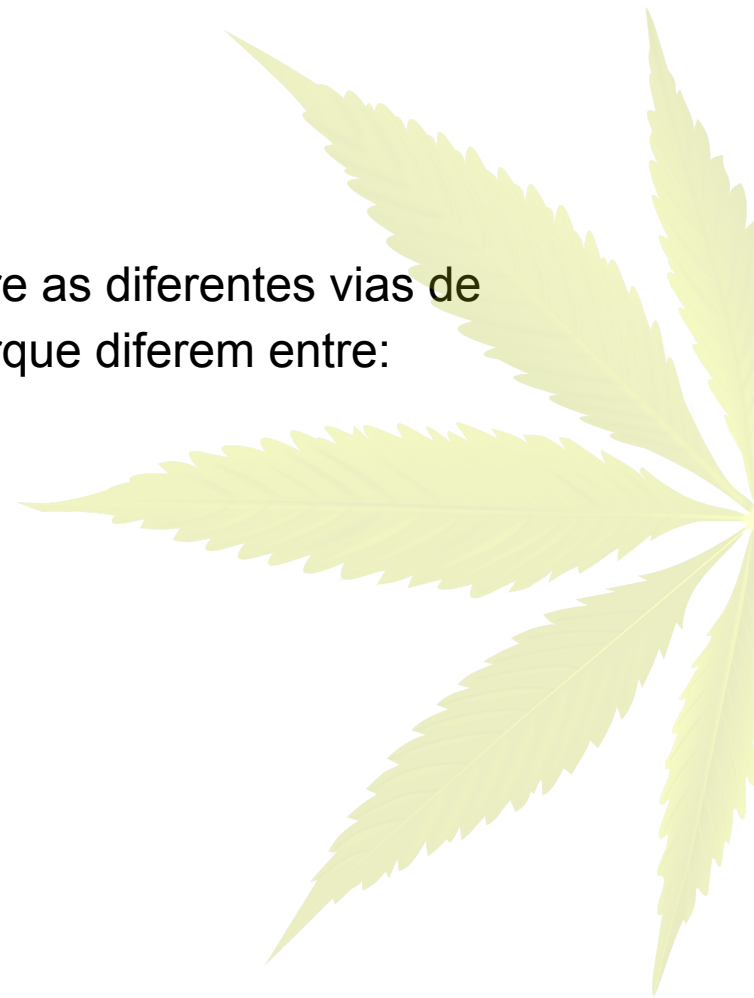
## Vias de administração



# Vias de administração

É importante perceber as diferenças entre as diferentes vias de administração de canabinóides exógenos porque diferem entre:

1. Início de acção
2. Duração de acção
3. Intensidade dos efeitos psicotrópicos
4. Efeito nos diferentes sistemas
5. Potencial aditivo
6. Consequências negativas





# Vias de administração

ARTICLE IN PRESS

European Journal of Internal Medicine xxx (xxxx) xxx-xxx



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)



Review Article

## Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

Caroline A. MacCallum<sup>a,\*</sup>, Ethan B. Russo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Medicine, University of British Columbia, BC, Canada

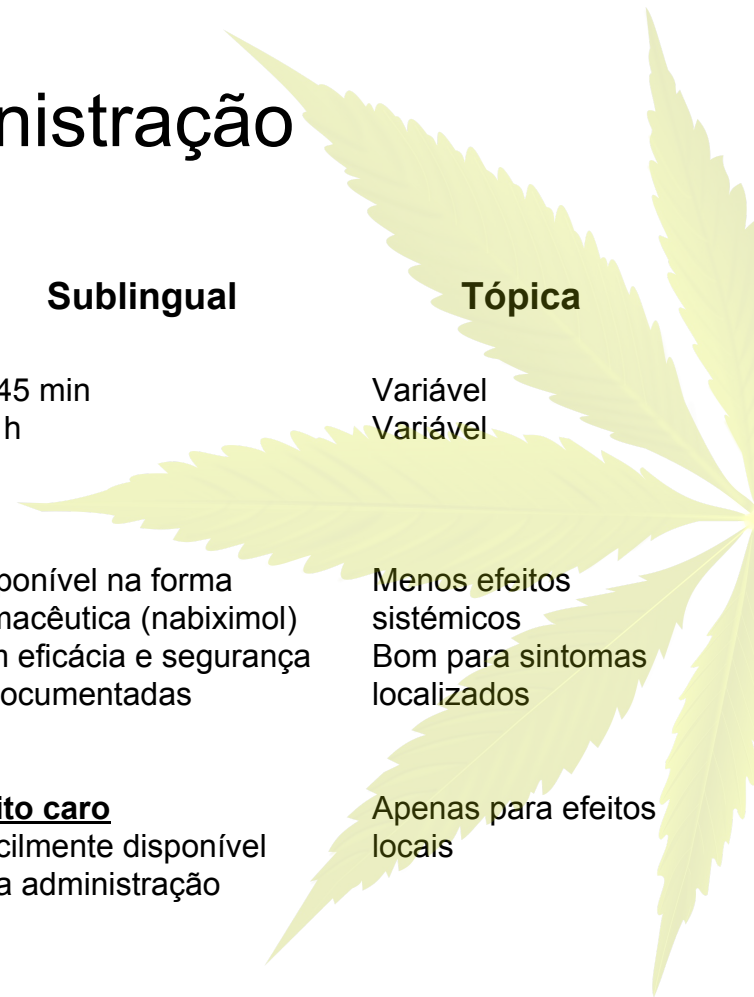
<sup>b</sup> International Cannabis and Cannabinoids Institute, Prague, Czech Republic

# Vias de administração



# Características das vias de administração

	Fumada/ vaporizada	Oral	Sublingual	Tópica
<u>Início:</u>	5-10 min	60–180 min	15-45 min	Variável
<u>Duração</u>	2-4 h	6–8 h	6-8 h	Variável
<u>acção:</u>				
<u>Prós:</u>	Início de acção rápido, bom para sintomas episódicos agudos (náuseas e vómitos)	Menos odor, mais conveniente e discreto, bom para controlo de doença/sintomas crónicos	Disponível na forma farmacêutica (nabiximol) com eficácia e segurança já documentadas	Menos efeitos sistémicos Bom para sintomas localizados
<u>Contras:</u>	Exige coordenação motora <b><u>Vaporizadores caros</u></b> e muitos não são portáteis	Dificuldade na titulação da dose devido ao atraso no início de acção	<b><u>Muito caro</u></b> Difícilmente disponível para administração	Apenas para efeitos locais



# *Cannabis*

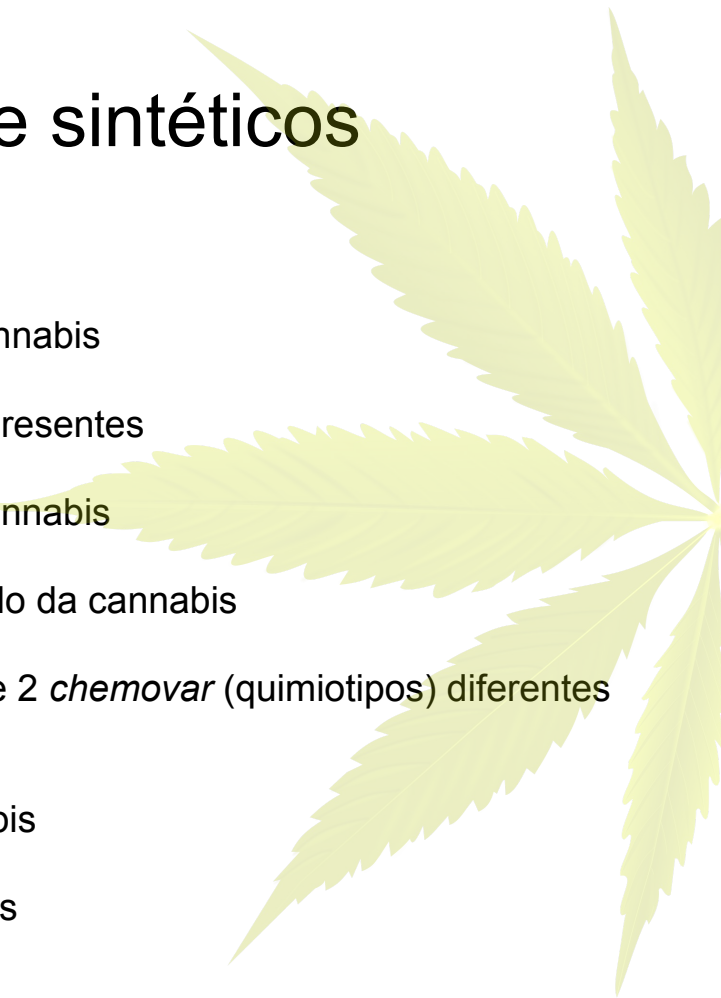
Extratos naturais e sintéticos



# Canabinóides - Extratos naturais e sintéticos

## Derivados naturais de cannabis

<b>CBD</b>	Canabinóide derivado da cannabis
<b><i>Cannabis</i></b>	Vários canabinóides ativos presentes
<b>Cannador</b>	THC e CBD de extrato de cannabis
<b>Epidiolex</b>	Concentrado de CBD extraído da cannabis
<b>Nabiximols (Sativex)</b>	Extrato de THC e de CBD de 2 <i>chemovar</i> (quimiotipos) diferentes de cannabis
<b>THC</b>	Canabinóide ativo da cannabis
<b>THC/CBD</b>	Combinação de canabinóides



# Canabinóides - Extratos naturais e sintéticos

## Sintéticos

**Ajulemic acid (AjA)**

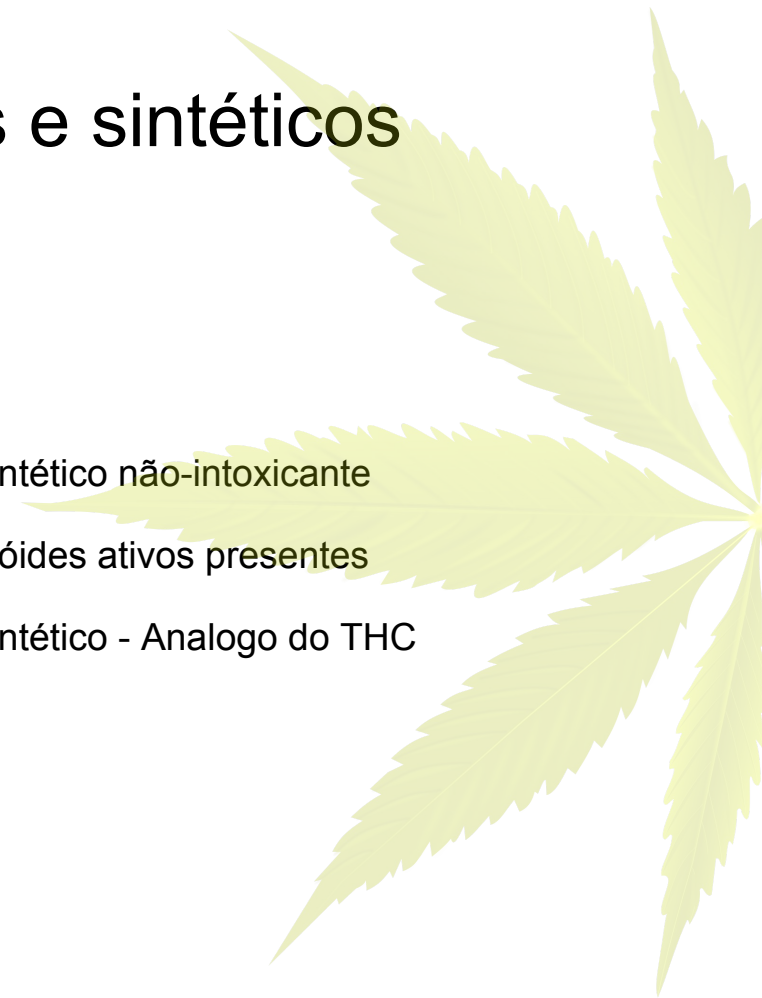
Canabinóide sintético não-intoxicante

**Dronabinol (Marinol<sup>®</sup>; Syndros<sup>®</sup>)**

Vários canabinóides ativos presentes

**Nabilona<sup>®</sup>**

Canabinóide sintético - Analogo do THC



*Cannabis*  
Em Portugal



# *Cannabis* em Portugal

INFARMED - Sativex<sup>®</sup>

APROVADO EM  
19-06-2012  
INFARMED

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Sativex solução para pulverização bucal

Cada pulverização de 100 microlitros contém 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol e 2,5 mg de canabidiol.





# Cannabis e Esclerose Múltipla

## Sativex<sup>®</sup>

European Journal of Neurology 2011, 18: 1122–1131

doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex<sup>®</sup>), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis

A. Novotna<sup>a</sup>, J. Mares<sup>b</sup>, S. Ratcliffe<sup>c</sup>, I. Novakova<sup>d</sup>, M. Vachova<sup>e</sup>, O. Zapletalova<sup>f</sup>, C. Gasperini<sup>g</sup>, C. Pozzilli<sup>h</sup>, L. Cefaro<sup>i</sup>, G. Comi<sup>j</sup>, P. Rossi<sup>j</sup>, Z. Ambler<sup>k</sup>, Z. Stelmasiak<sup>l</sup>, A. Erdmann<sup>m</sup>, X. Montalban<sup>n</sup>, A. Klimek<sup>o</sup>, P. Davies<sup>p</sup> and the Sativex Spasticity Study Group

<sup>a</sup>Krajska nemocnice Pardubice, Neurologické odd, Pardubice, Czech Republic; <sup>b</sup>Neurologická Klinika, Olomouc, Czech Republic; <sup>c</sup>MAC UK Neuroscience Ltd, Manchester, UK; <sup>d</sup>MS Centrum, Neurologická klinika, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>MS centre of Hospital Teplice, Teplice, Czech Republic; <sup>f</sup>Neurologická klinika FN Ostrava, Ostrava, Czech Republic; <sup>g</sup>Reparto Neurologico LANCISI Day Hospital, Centro Sclerosi Multipla, Rome, Italy; <sup>h</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Rome, Italy; <sup>i</sup>Sant'Andrea Multiple Sclerosis Centre, University La Sapienza, Rome, Italy; <sup>j</sup>Centro Sclerosi Multipla Ospedale S. Raffaele, Milan, Italy; <sup>k</sup>Neurologická klinika FN Plzeň, Plzeň, Czech Republic; <sup>l</sup>Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej, Lublin, Poland; <sup>m</sup>Pain Clinic F, Edith Cavell Hospital, Peterborough, UK; <sup>n</sup>Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Antigua Escuela de Enfermería, Barcelona, Spain; <sup>o</sup>Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Łódź, Poland; and <sup>p</sup>Department of Neurology, Northampton General Hospital, Northampton, UK

# Cannabis e Esclerose Múltipla

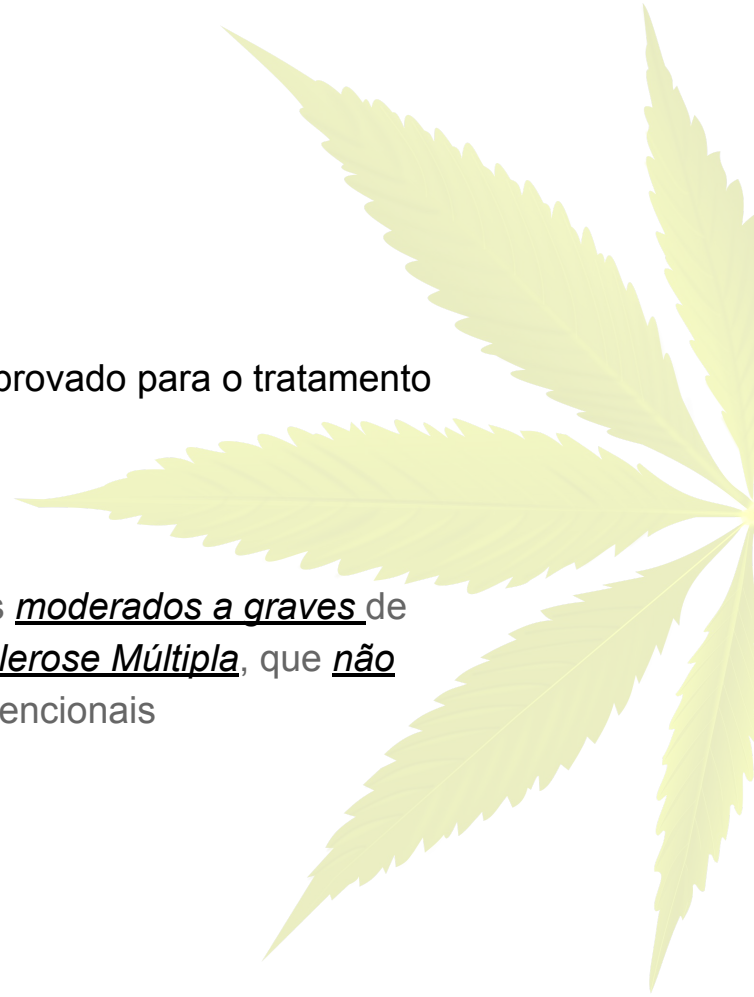
## Sativex®



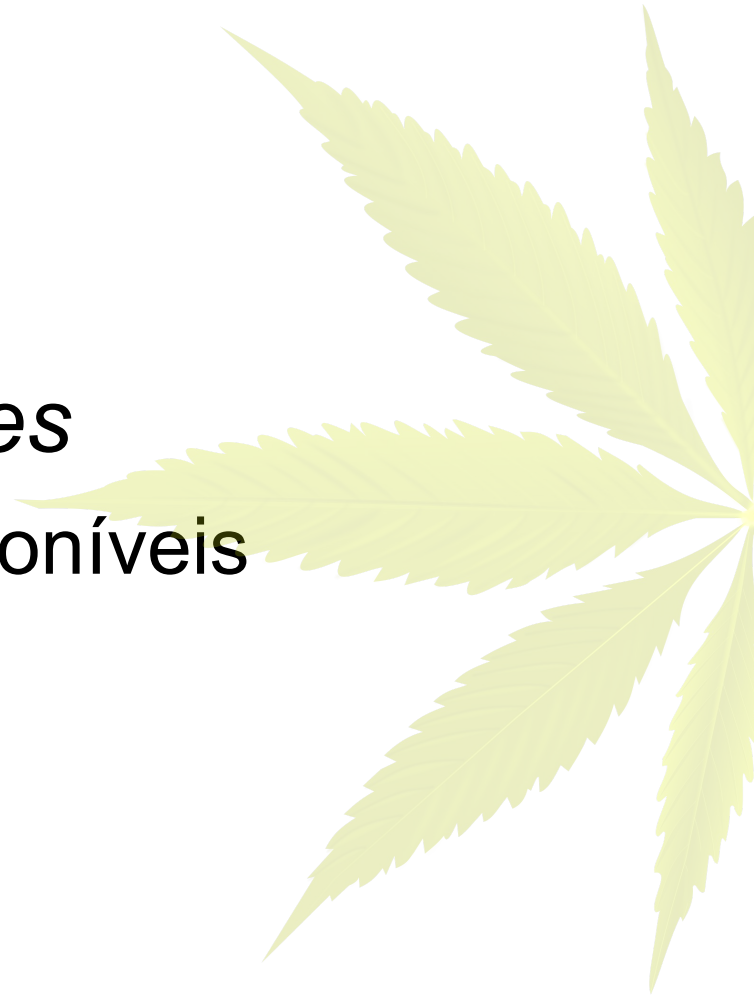
Único fármaco à base de canabinóides aprovado para o tratamento da espasticidade na EM.

### Indicação clínica:

- Tratamento adjuvante nos sintomas moderados a graves de espasticidade em doentes com Esclerose Múltipla, que não responderam aos tratamentos convencionais



*Canabinóides*  
Canabinóides disponíveis



# Canabinóides - “Fármacos” disponíveis

## Dronabinol



Marinol®

Anorexia secundária a SIDA e N/V por QT

## Nabilona



Cesamet®

Anorexia secundária a SIDA e N/V secundários a QT.  
Insônia na fibromialgia

## Nabiximol



Sativex®

Tratamento adjuvante da espasticidade na EM  
Reduz nº de esvaziamentos vesicais/d  
se disfunção urinária

## Canabidiol



Epidiolex®

Tratamento adjuvante para síndrome de *Dravet* e *Lennox Gastaut*.

# *Cannabis*

Dose óptima *“Less is more”*

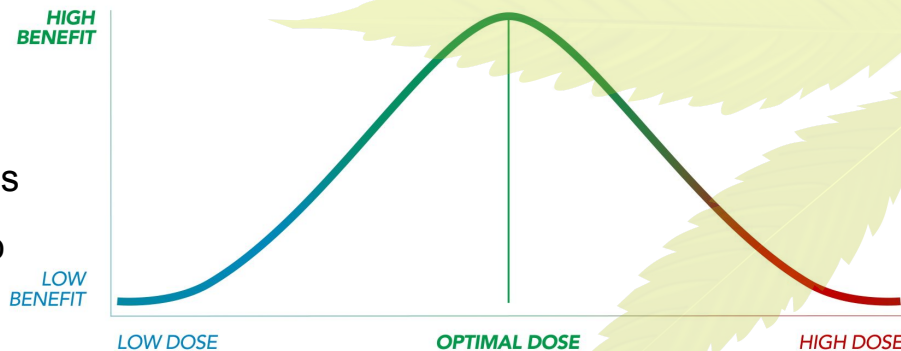


# Dose óptima de cannabis...

## Efeito Bidireccional da *Cannabis*

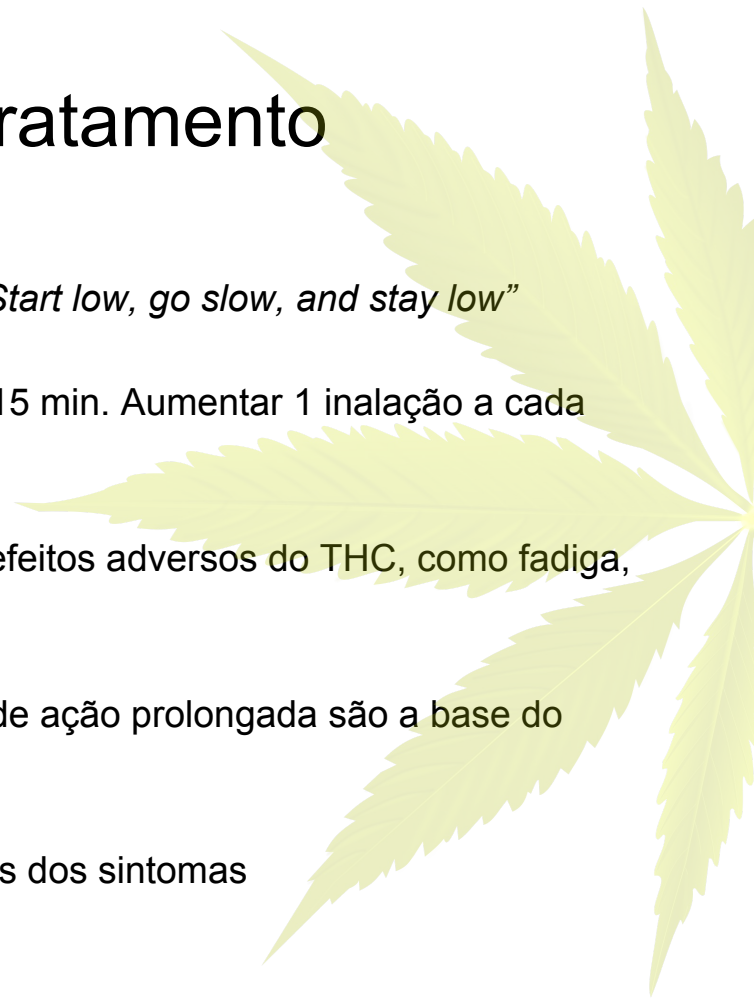
***“Less is more”***

- **O DOBRO DA DOSE NÃO É IGUAL AO DOBRO DO EFEITO !!**
- Doses baixas de *cannabis* apresentam mais benefício e resultados mais sustentados do que altas doses.



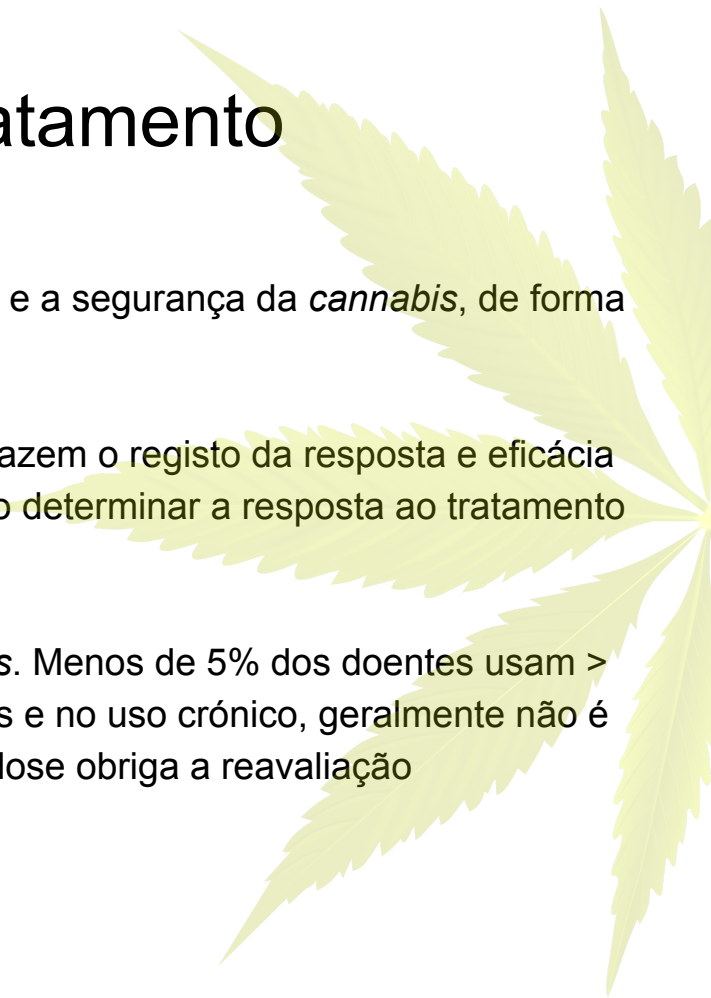
# *Cannabis* - Princípios gerais de tratamento

- O tratamento deve ser iniciado pelo princípio terapêutico: *"Start low, go slow, and stay low"*
- *Cannabis* para inalação: Iniciar com 1 inalação e aguardar 15 min. Aumentar 1 inalação a cada 15–30 min até melhoria do(s) sintoma(s)
- Quando a dose inicial é baixa e a titulação é lenta evita os efeitos adversos do THC, como fadiga, taquicardia e tontura
- Para patologias e sintomas crônicos, as formulações orais de ação prolongada são a base do tratamento
- A vaporização pode ser utilizada em PRN nas exacerbações dos sintomas



# *Cannabis* - Princípios gerais de tratamento

- Os médicos devem comunicar claramente os efeitos adversos e a segurança da *cannabis*, de forma diferente do que com qualquer outra medicação psicoativa
- Os doentes devem manter um "inventário de sintomas" onde fazem o registo da resposta e eficácia de cada formulação de *cannabis* para cada sintoma permitindo determinar a resposta ao tratamento nas consultas de acompanhamento
- A maioria dos doentes usa 1-3 g/d de flores secas de *cannabis*. Menos de 5% dos doentes usam > 5g/d. Não há desenvolvimento de tolerância para os benefícios e no uso crónico, geralmente não é necessário aumento de dose. A necessidade de aumento de dose obriga a reavaliação





# *Cannabis*

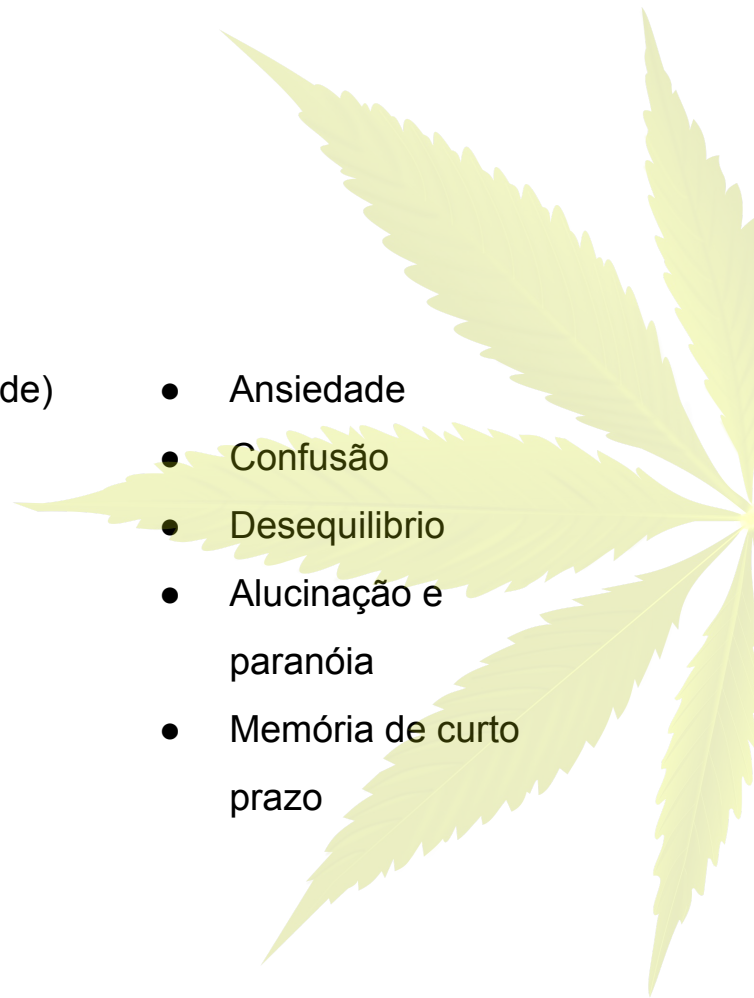
## Segurança



# *Cannabis* - Efeitos Adversos

## Frequentes:

- Tontura
- Xerostomia
- Náusea
- Fadiga
- Sonolência
- Hipotensão\*
- Euforia (excitação e felicidade)
- Depressão
- Vômitos
- Diarréia
- Desorientação
- Taquicardia\*
- Ansiedade
- Confusão
- Desequilíbrio
- Alucinação e paranóia
- Memória de curto prazo



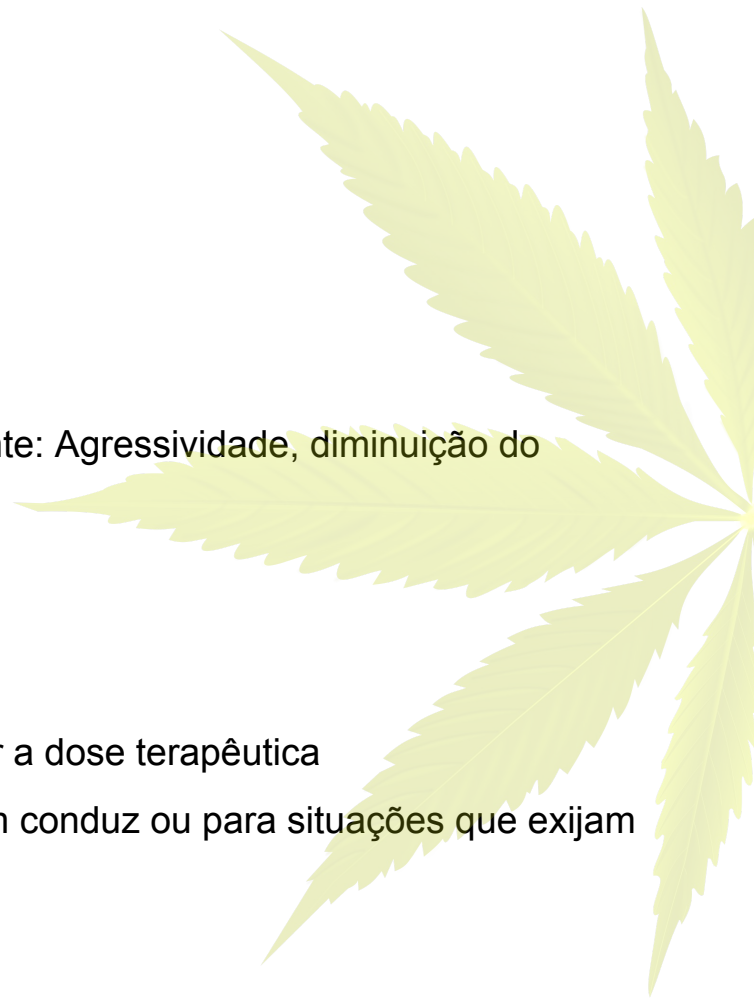
# *Cannabis*

## Abuso e dependência

- O potencial aditivo da cannabis é semelhante à cafeína
- Sintomas de abstinência quando interrompido abruptamente: Agressividade, diminuição do apetite, ansiedade, inquietação, dificuldades de sono.

## Condução e máquinas

- Evitar a condução e operar máquinas perigosas até atingir a dose terapêutica
- O CBD não é tóxico e pode ser uma boa opção para quem conduz ou para situações que exijam maior capacidade cognitiva.



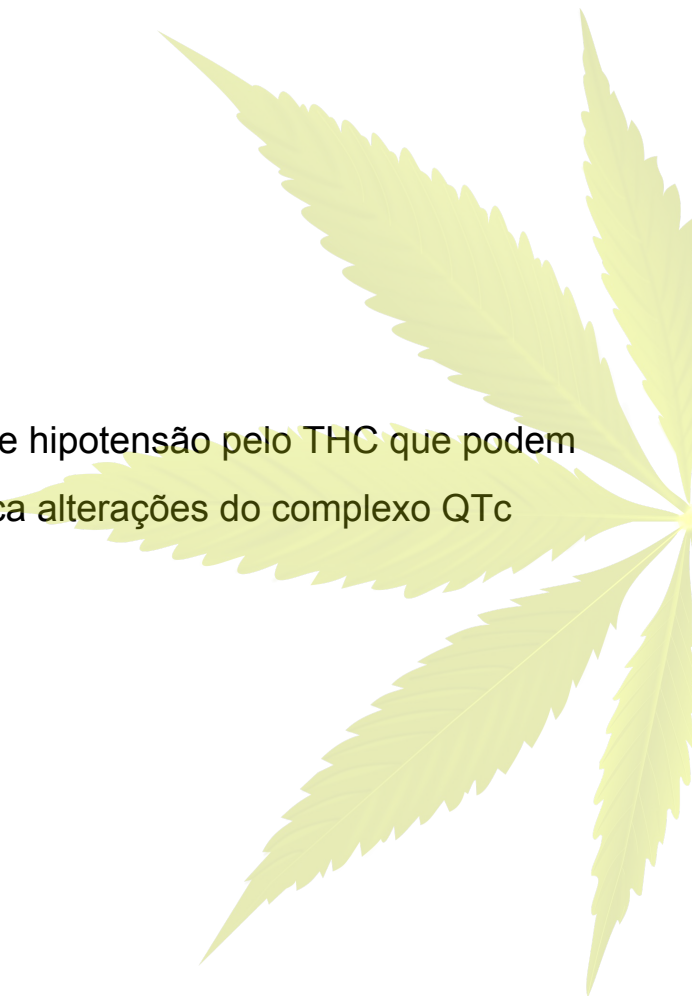
# *Cannabis*

## Contra-indicações

- Gravidez e lactação
- Perturbações psicóticas (excepto quimiotipos CBD dominantes)
- Doença cardíaca ou cardiovascular instáveis (devido à taquicardia e hipotensão pelo THC que podem desenvolver-se e agravar a condição patológica prévia. Não provoca alterações do complexo QTc)
- Fumar deve ser evitado na DPOC e asma
- Utilização em crianças ainda é controversa. Excepto CBD

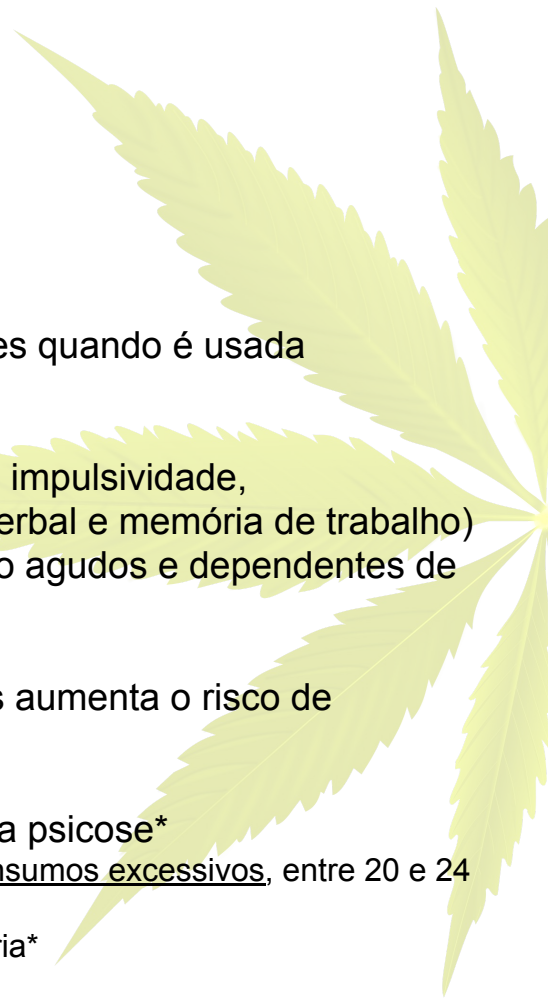
## Interações Medicamentosas

- Raras interações medicamentosas significativas
- CBD em altas doses + clobazam



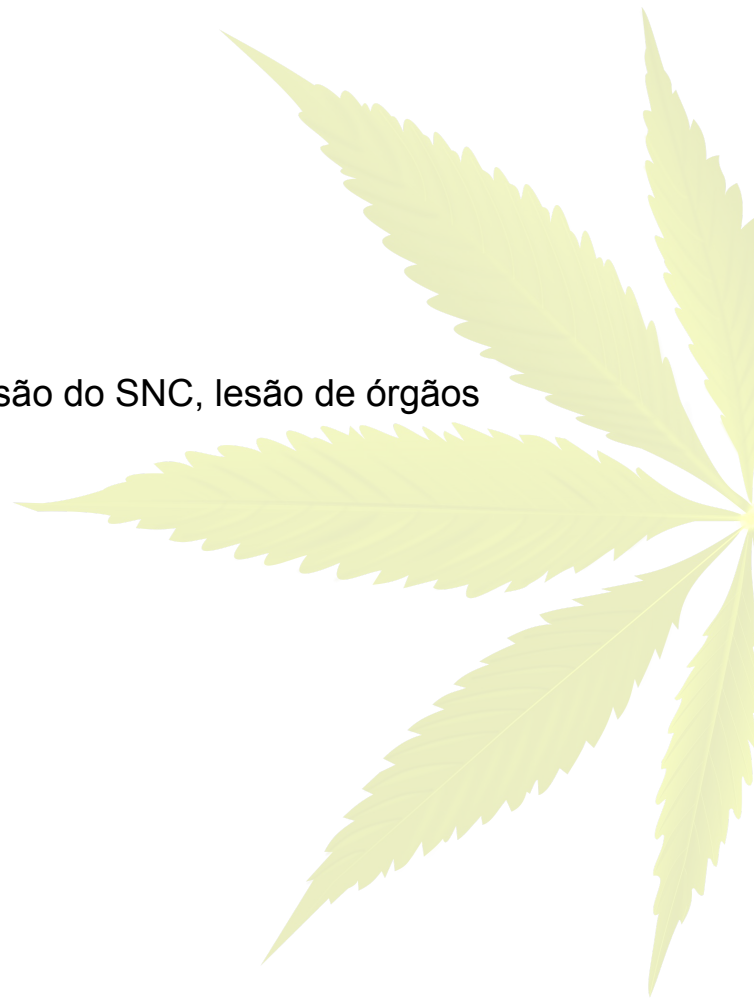
# Cannabis - Efeitos a longo prazo

- Poucos estudos
- Muitos médicos relatam não haver efeitos a longo prazo preocupantes quando é usada correctamente.
- As funções executivas (atenção, concentração, tomada de decisões, impulsividade, auto-controle, tempo de reacção e velocidade de reacção, fluência verbal e memória de trabalho) ficam afectadas logo após a administração. Os défices cognitivos são agudos e dependentes de doses e da idade.
- Alivia os sintomas depressivos na perturbação do humor bipolar mas aumenta o risco de desenvolver mania\*
- Psicose: Pouca evidência de que o uso de cannabis está associado a psicose\*
  - Incidência é muito baixa: 1 caso em 2.800 cannabis em pessoas com consumos excessivos, entre 20 e 24 anos (grupo de maior risco)
  - 1 caso em 10.000 em pessoas com consumos leves na mesma faixa etária\*



# *Cannabis* - Intoxicação

- ++ alimentos com cannabis
- Mesmo doses muito altas de *cannabis* não produzem lesão do SNC, lesão de órgãos ou outros tipos de toxicidade física.
- Pode causar delírio e alucinações
- Efeitos transitórios (~4 a 24h)
  - Ambiente calmo
  - Frutas cítricas (especialmente as raspas e a polpa)
  - Quimiotipo CBD-dominante e baixo em THC.



# *Cannabis*

Preocupações dos doentes e médicos



# Preocupações dos doentes e médicos

## **Doentes - "HASH"**

1. "High" feeling
2. Acquisition cost
3. Social stigma
4. How to?





# Preocupações dos doentes e médicos

## Médicos

1. Evidência científica
2. Dependência



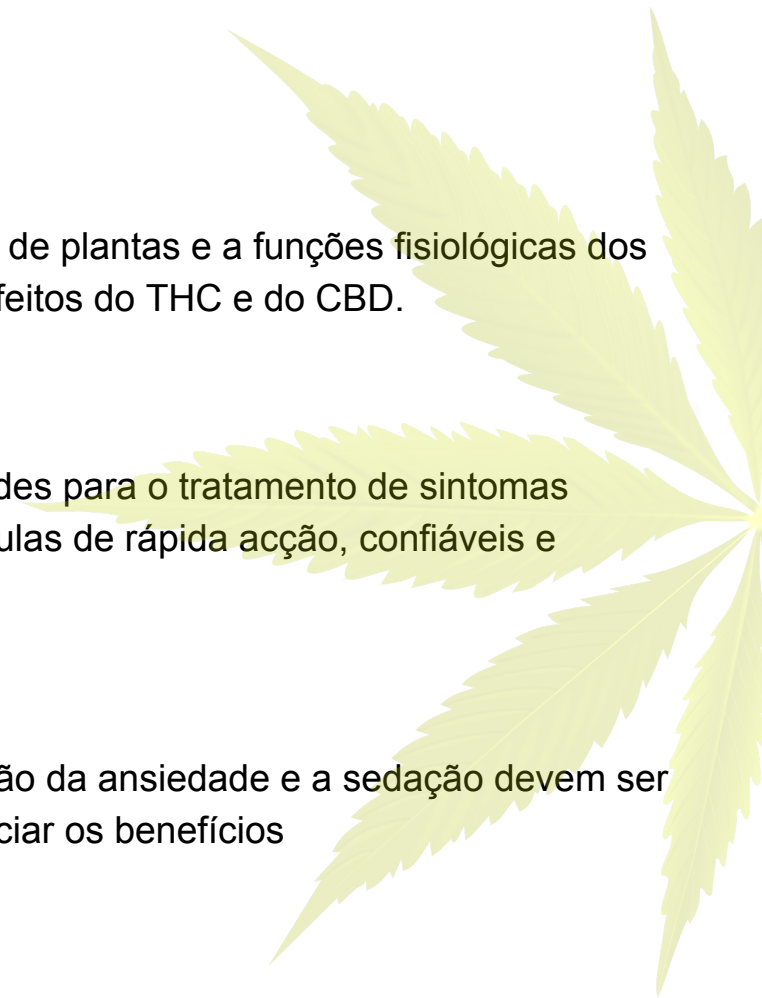
*Cannabis*

Necessidade de mais estudos



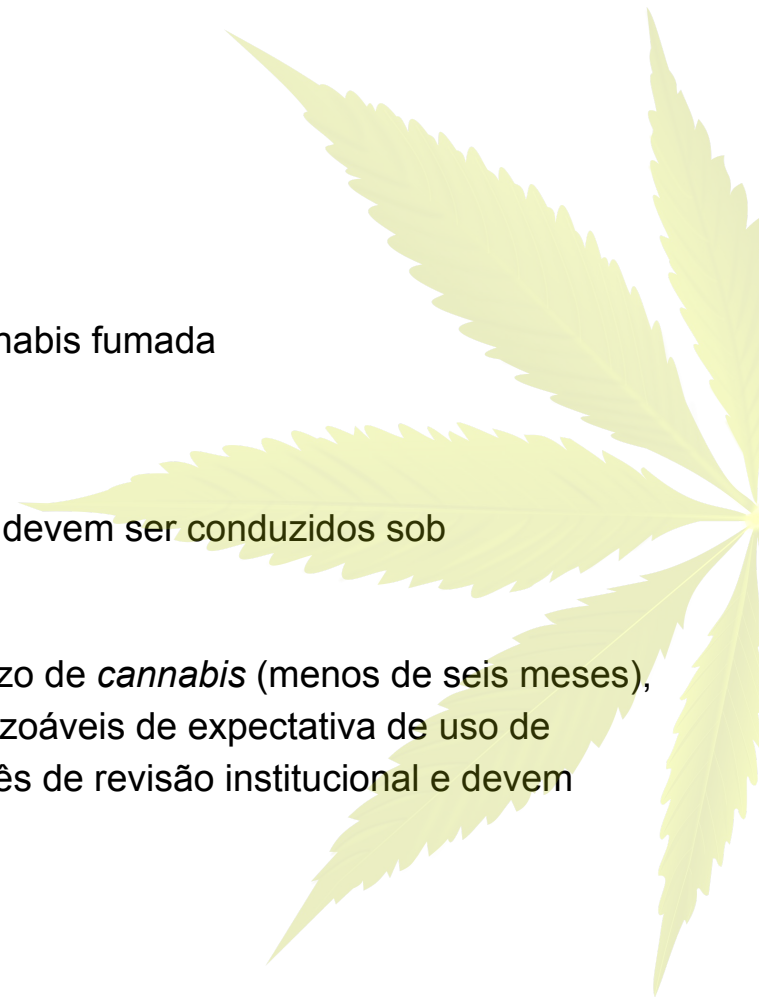
# Necessidade de mais estudos:

1. Efeitos fisiológicos dos canabinóides sintéticos e derivados de plantas e a funções fisiológicas dos endocanabinóides. Não restringir os estudos apenas aos efeitos do THC e do CBD.
2. Os ensaios clínicos de medicamentos à base de canabinóides para o tratamento de sintomas devem ser conduzidos com o objetivo de desenvolver fórmulas de rápida acção, confiáveis e seguras.
3. Os efeitos psicológicos dos canabinóides, como a diminuição da ansiedade e a sedação devem ser avaliados em ensaios clínicos, uma vez que podem influenciar os benefícios



# Necessidade de mais estudos:

4. Estudos que definam os riscos de saúde associados à cannabis fumada
5. Os ensaios clínicos de tratamento com *cannabis* medicinal devem ser conduzidos sob determinadas limitações:
  - a. os ensaios devem envolver apenas o uso a curto-prazo de *cannabis* (menos de seis meses),
  - b. devem ser conduzidos em doentes com condições razoáveis de expectativa de uso de *cannabis*. eficácia, devem ser aprovados pelos comitês de revisão institucional e devem coletar dados sobre a eficácia.



# Mensagens para casa...

- Cannabis e derivados são seguros
- Vias de administração diferentes têm bio disponibilidade diferentes
- Doses diferentes podem ter efeitos diferentes
- Patologias diferentes exigem doses diferentes de cannabis

