

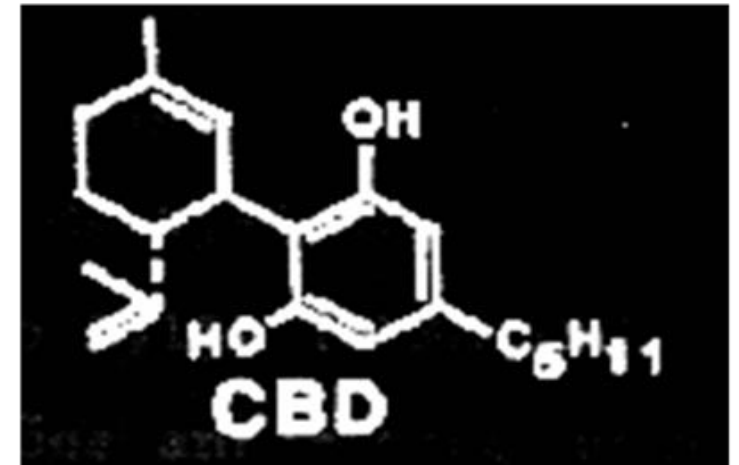
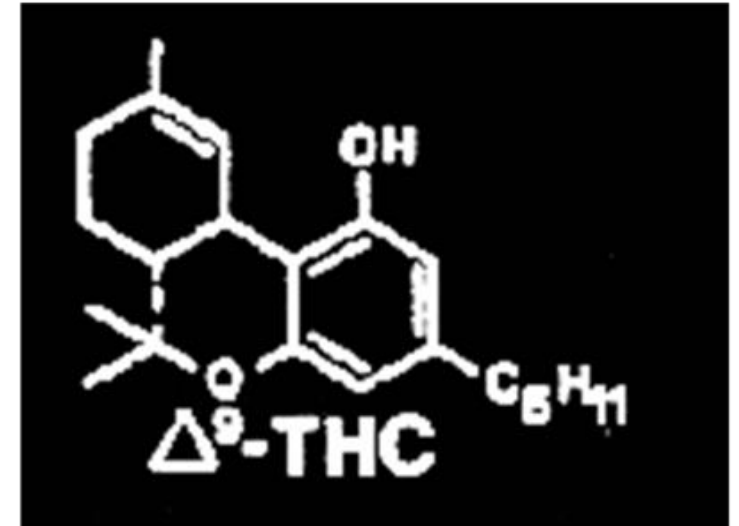
Efeitos e potenciais riscos do uso terapêutico de canabinoides

Lisia von Diemen. MD, PhD

- Professora Dep Psiquiatria UFRGS
- Vice-Diretora do Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas UFRGS/HCPA
- Coordenadora do Mestrado Profissional em Álcool e Drogas HCPA

Os componentes da *Cannabis Sativa*

- > 100 canabinoides
- CBD e THC: principais canabinoides
- THC – principalmente psicoativo
- Canabidiol: maior potencial de uso terapêutico





Conceitos

Canabinóides

- Classe de compostos químicos que se ligam aos receptores canabinóides
- Os dois mais abundantes são o canabidiol e o $\Delta 9$ -THC

Produtos de cannabis para uso médico

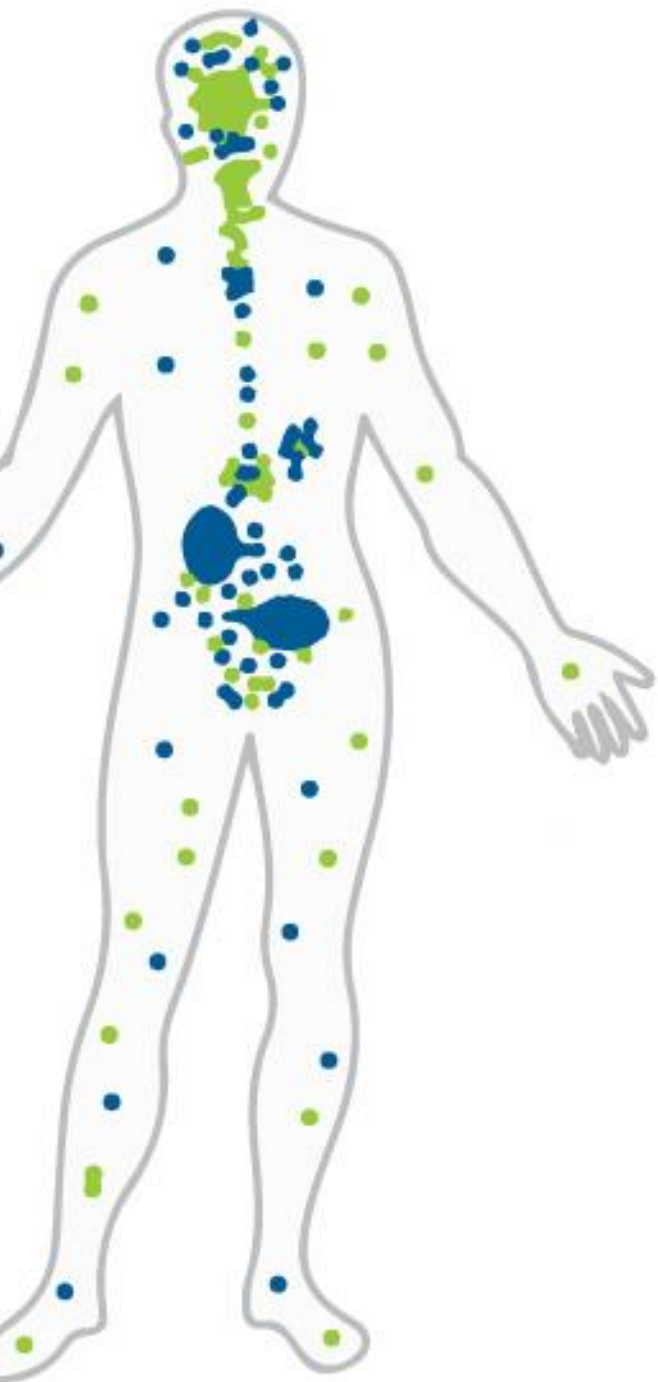
- Contém THC e/ou canabidiol
- Autorizados para venda

Canabinóides sintéticos para uso médico

- Produtos médicos comercializados que mimetizam THC

Produtos não médicos

- Produtos com CBD, THC, canabinóides sintéticos comercializados sem regulamentação

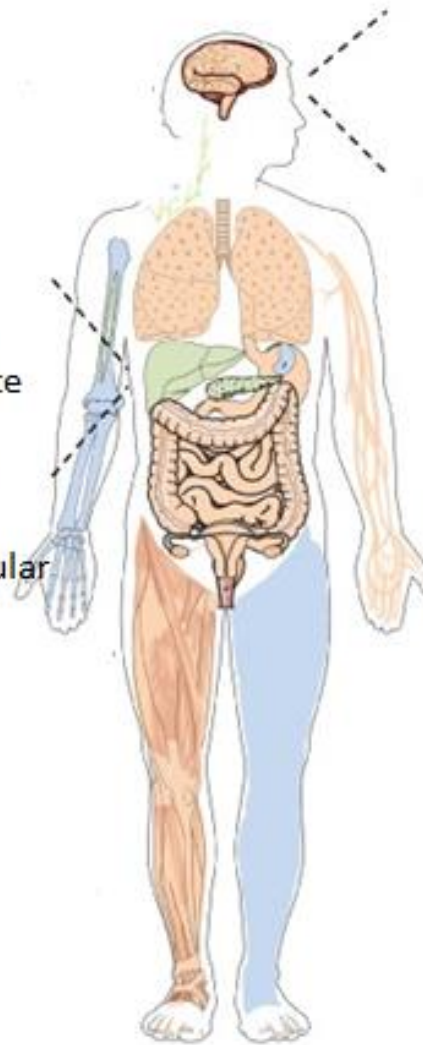


Sistema endocanabinóide

- CB1 (1990) e CB2 (1993)
- CB1 – cérebro, menos em células imunes e inflamação
- CB2 – pouco no cérebro, mais imune e inflamação.
- Anandamida (1992)
- 2-arachidonoylglycerol 2-AG (1995)
- Agonistas - estimulam CB1 e CB2

Funções

- Metabolismo
- Fertilidade
- Balanço de energia
- Regulação do apetite
- Sistema imune
- Desenvolvimento e densidade óssea
- Sistema cardiovascular
- Dor
- Inflamação



- Memória e aprendizado
- Plasticidade cerebral
- Desenvolvimento neuronal
- Regulação do humor, emoções e estresse
- Doenças psiquiátricas
- Ciclo sono-vigília
- Adição

Sistema endocanabinóide- Função

Os endocanabinoides são produzidos “sob demanda” de acordo com as necessidades celulares e diminuem a liberação de neurotransmissores

Os receptores CB1 estão localizados em diversas áreas e afetam muitos neurotransmissores diferentes
Estes incluem: GABA, glutamato, DA, NE, 5HT, glicina, etc.

THC e congêneros ativam esses receptores mais intensamente e por mais tempo. Podem levar a alterações sustentadas.

Desregulação associada com inúmeras doenças – psiquiátricas, neurodegenerativas, dor, inflamação

Efeitos THC

Efeitos aditivos, cognitivos, comportamentais

Estimula os receptores CB1 e CB2

- Ansiolítico / Sedativo (CB1)
- Analgésico (CB1)
- Estimulante do Apetite (CB1)
- Antiemético (CB1)
- Anti-inflamatório / Supressor Imune (CB2)
- **O THC tem efeitos anti-convulsivos na maioria dos modelos animais - e também efeitos pró-convulsivos em alguns modelos.**

Canabidiol

O CBD age através do sistema endocanabinóide

Não ativa os receptores CB1 ou CB2 - nem imita 2AG, anandamida ou qualquer endocanabinóide conhecido.

Pode interagir indiretamente com o sistema endocanabinóide, p. antagoniza os receptores CBD1 e inibe a degradação de anandamida

Se liga à vários receptores no cérebro

- **Serotonina** – ansiolítico, anti-depressivo
- **Dopaminérgico** – anti-psicótico
- **Opióide** – analgésico

Canabidiol

NÃO tem os efeitos psicogênicos do THC

Indícios de efeitos:

- Anti-inflamatório
- Analgésico
- Anti-nausea
- Hipnótico e sedativo
- Antipsicótico
- **Anticonvulsivante**
- Ansiolítico

Antagonismo do Δ 9-THC quando ambos compostos são administrados concomitantemente

Baixo potencial de abuso – não há indícios



Uso terapêutico

Do que estamos falando?

Intervenção terapêutica

- Benefícios superam os riscos para uma condição clínica
 - Benefícios comprovados através de estudos metodologicamente adequados e controlados por placebo
 - Não há outra medicação com mesmo ou mais efeito e menos riscos
 - Condição grave refratária a outros tratamentos
- Avaliação de dose eficaz e via de administração
- A indicação é por patologia e não se a droga é segura ou não
- Exemplo: morfina



Quais os compostos utilizados

THC sintéticos

- Dronabinol (pílula)
- Nabilone (pílula)

Extratos de cannabis

- 1THC:1CBD: nabiximols – spray oral
- CBD – solução oral

Preparações derivadas de cannabis para fumar ou vaporizar

- Compostos com variação na relação THC/CBD, conhecido previamente

Produtos não regulados

- Óleos de CBD, preparações caseiras, etc



Cesamet[®] ou canemes[®]

- Cápsulas orais contendo Nabilone
- Canabinoide sintético similar ao THC
- Principal indicação para vômitos após quimioterapia refratária à outros tratamentos



Marinol[®] ou Syndros[®]

- Cápsulas ou solução oral contendo THC sintético (dronabinol)
- Principais indicações
 - Anorexia com perda de peso em pacientes com AIDS
 - Náusea e vômito pós quimioterapia - refratários



Mevatyl[®]

- Produzido da *C. Sativa*
- Spray oral
- 1 THC: 1 CBD
- Espasticidade grave na esclerose múltipla após outros tratamentos (Anvisa - 2017)
- Outros países – dor neuropática

Epidiolex®

- Aprovado em 2018 pelo FDA para tratar convulsões em algumas síndromes raras – Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut. Não para epilepsia
- Basicamente canabidiol (< 0.1% THC)
- Efeitos adversos principais
 - Aumento de enzimas hepáticas
 - Sonolência
 - Ideação suicida
 - Diminuição do apetite
 - Diarréia



Indicações



- Todas as indicações atuais não são para primeira escolha de tratamento
- Há outras medicações com maior eficácia e/ou maior segurança de uso
- Indicado quando há falha de resposta aos outros medicamentos
- Cuidados especiais (principalmente com THC)
 - Gravidez e puerpério
 - Crianças e adolescentes
 - Adição a outras drogas
 - História familiar de psicose

Outras indicações

Canabinóides estão sendo investigados para várias outras indicações

Muitos estudos metodologicamente fracos

- Sem placebo
- Pouco tempo de seguimento – efeitos adversos longo prazo
- Avaliações subjetivas

Potencial terapêutico CBD para várias patologias, mas **NÃO** há segurança para indicar uso – outros tratamentos efetivos

- Psiquiatria – depressão, transtorno por uso de substâncias, TEPT, ansiedade
- Neurologia – epilepsia,

Riscos - Força das evidências

Forte	Média	Fraca
Dependência	Desenvolvimento cerebral anormal	Câncer de pulmão
Diminuição das aquisições na vida	Progressão para outras drogas	Câncer do trato respiratório
Aumento de acidentes de carro	Esquizofrenia	
Sintomas de bronquite crônica	Depressão	
Suicídio	Ansiedade	
Prejuízo cognitivo agudo	Câncer testículo	
	Doença cardiovascular	
	Prejuízo cognitivo crônico	
	Baixo peso	

Riscos

Uso agudo ou baixa concentração	Crônico ou alta concentração
Diminuição de náuseas e vômitos	Síndrome hiperemese
Ações neuroprotetoras	Neurotoxicidade
Proliferação neural	Diminuição de sinapses
Diminuição da ansiedade	Produção de ansiedade e pânico
Efeito anti-epilético	Efeito epilético

Riscos

- Medicamentos aprovados são caros para a maioria da população
 - Uso de preparados sem controle das concentrações de THC e canabidiol
 - CBD e THC interferem no metabolismo de outras medicações – necessidade de conhecer as concentrações
 - Crianças expostas à doses desconhecidas de THC

Δ 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol

José A. S. Crippa^{1*}, Ana C. S. Crippa², Jaime E. C. Hallak¹, Rocío Martín-Santos^{1,3} and Antonio W. Zuardi¹

¹ Department of Neuroscience and Behavior, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ² Department of Clinical Medicine, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil, ³ Institute of Neuroscience, Hospital Clínic, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute – Center for Biomedical Research in Mental Health Network and Department of Medicine – University of Barcelona, Barcelona, Spain



Riscos e questões em aberto

- Efeitos adversos avaliados em curto prazo – quais os efeitos a longo prazo?
- Estão sendo utilizados para doenças ou sintomas sem comprovação de indicação terapêutica (depressão, ansiedade, alterações do sono) – risco x benefício
- Maioria dos estudos com doenças graves com benefícios mais claros
- Legalização “maconha medicinal” nos EUA
 - Várias consequências negativas
 - Aumento da concentração de THC
 - Intoxicação em crianças – emergência
 - Motoristas sob efeito de THC
 - Diminuição da percepção de risco
- Países que liberaram a “maconha medicinal” abriram a porta para a legalização do uso recreacional – EUA e CANADÁ

Referências

- 1. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Jun 20];93(12):1842–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522595>
- 2. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2019 Feb 18];2018:1–15. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1691428/>
- 3. Clearing the Smoke on Cannabis: Medical Use of Cannabis and Cannabinoids – An Update | Canadian Centre on Substance Use and Addiction [Internet]. [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://www.ccsa.ca/clearing-smoke-cannabis-medical-use-cannabis-and-cannabinoids-update>
- 4. O’Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Jun 20];70(Pt B):341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188044>
- 5. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol’s (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2019 Feb 18]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.1387>
- 6. Wright MJ. Legalizing marijuana for medical purposes will increase risk of long-term, deleterious consequences for adolescents. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2015 Oct 30];149:298–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941694>
- 7. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jun 5 [cited 2014 Jul 10];370(23):2219–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897085>
- 8. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2016 Dec 11];79(7):557–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315010379>
- 9. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O’Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 26 [cited 2019 Feb 18];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01365/full>

Obrigada



Centro de Pesquisa
em Álcool e Drogas

Idiemen@hcpa.edu.br