

Cannabidiol, Evidências Clínicas, Segurança, Eficácia e Indicações

Dr. Wellington Briques

Diretor R&D e Medical Affairs

Canopy Growth

LATAM & Caribe.



Presidente SBMF
Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

DISCLOSURES

- **WELLINGTON BRIQUES**
- Diretor de R&D e Medical Affairs da Canopy LATAM
- Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica
- Membro da American Society of Cannabis Medicine
- Possuo stock options de empresa de cannabis

UNFORTUNATELY



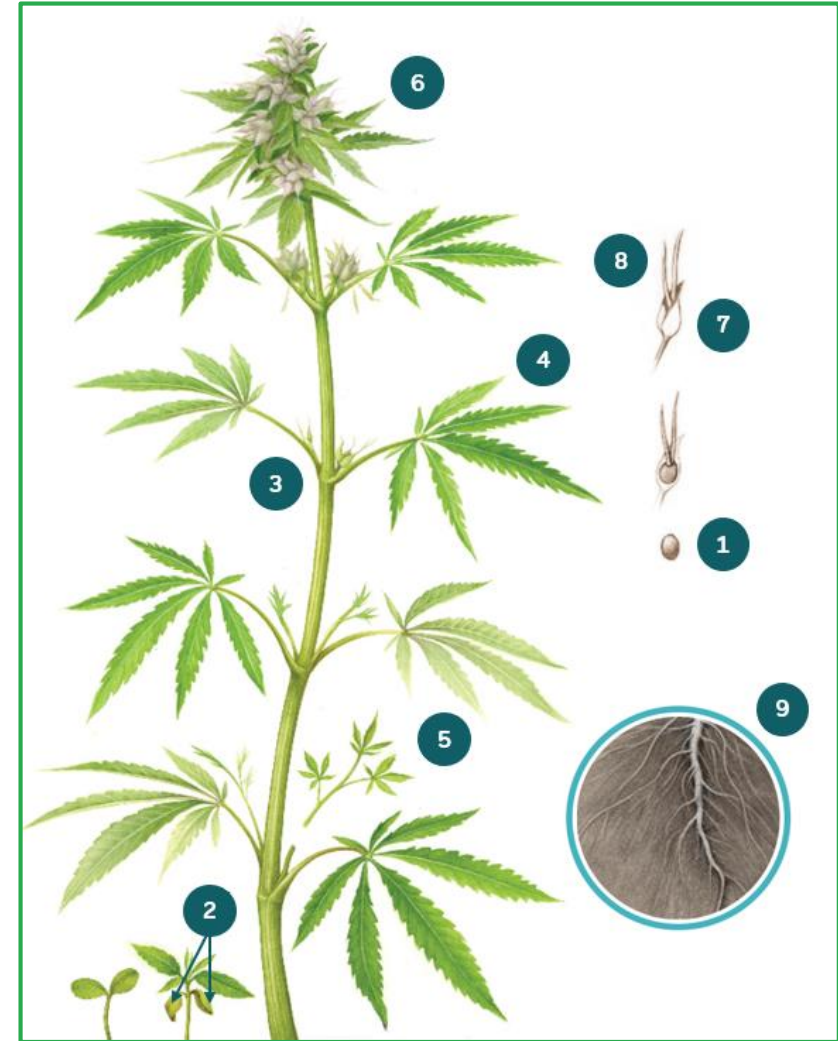
A planta Cannabis

Anatomia e Elementos Ativos



Anatomia da Cannabis

1. Sementes
2. Cotiledons
3. Caule
4. Folhas
5. Estacas
6. Flor
7. Bráctea
8. Pistilo
9. Raízes



Anatomia da Cannabis

Tricomas



Resina



Cannabinoides e Terpenos



Ciclo de vida da Cannabis

1. Germinação
2. Muda
3. Clone
4. Vegetativa
5. Floração
6. Colheita



Germinação

- Em 1 – 5 dias após o plantio, a muda deixa a semente
- Inicia a formação de raízes
- Folhas Cotiledon abrem
- 18 horas de exposição a luz



Muda

- Folhas Cotiledon produzem açucares
- Sistema de raízes inicia sua organização
- Folhas verdadeiras aparecem
- 18 horas de exposição a luz



Clone

- Cortes são retirados das plantas – mãe
- Adicionados hormônios de raízes
- Clones são mantidos em domos quentes e úmidos para melhorar o crescimento
- Mantidas no “berçário” com 18 horas de exposição à luz



Fase Vegetativa

- Bodybuilding time!
- Crescimento rápido de raízes e folhas
- Caule e galhos se fortalecem
- Nutrientes são ricos em nitrogênio
- 18 horas de exposição à luz



Florescência

- Muda de crescimento para reprodução
- Clorofila diminui e as folhas mudam de cor
- Novas flores emergem
- Tricomas Produtores de resina aparecem nas flores para atração de pólen
- 12 horas de exposição à luz



Colheita

- Colheita
- Apara
- Secagem
- Transferência para o cofre
- Testes de qualidade

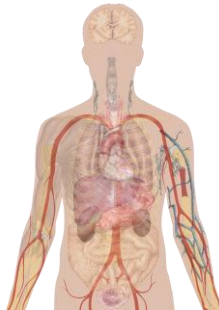


Cannabinoides são de 3 classes primárias^{1,2}



Fitocannabinóides

Compostos vegetais encontrados na *Cannabis sativa L.* bem como em outras plantas que tem atividade no sistema endocannabinóide.



Endocannabinoides

Ligantes endógenos aos receptores canabinóides que têm efeitos neuromoduladores no organismo



Cannabinoides Sintéticos

Compostos sintetizados artificialmente para imitar a estrutura e / ou função de endocannabinóides ou fitocannabinóides

1. ElSohly M et al. Constituents of *Cannabis Sativa*. In: Pertwee RG, Ed. *Handbook of Cannabis*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014:3-22.
2. Luszczki JJ et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;98:261-267.

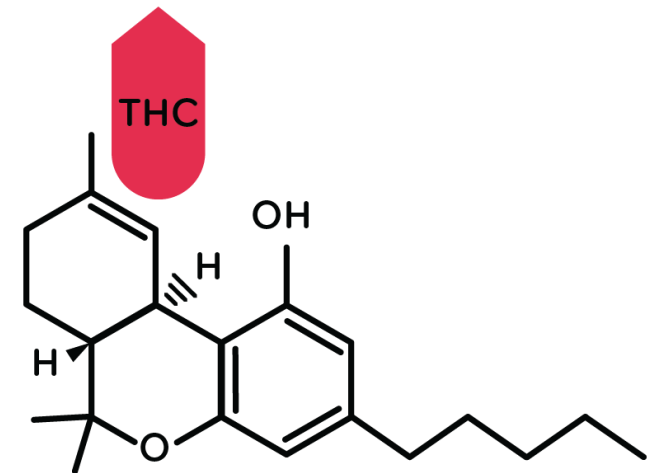
Cannabis:

Dois principais compostos ativos

THC

- Responsável por muitos dos efeitos farmacológicos da cannabis, incluindo o seu efeito psicoativo¹
- Interage com receptores canabinoides para induzir:¹⁻³
 - Analgesia
 - Atividade antiespasmódica
 - Redução das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia
 - Estimulação do apetite
 - Diminui motilidade intestinal

THC
(Delta-9-tetrahydrocannabinol)

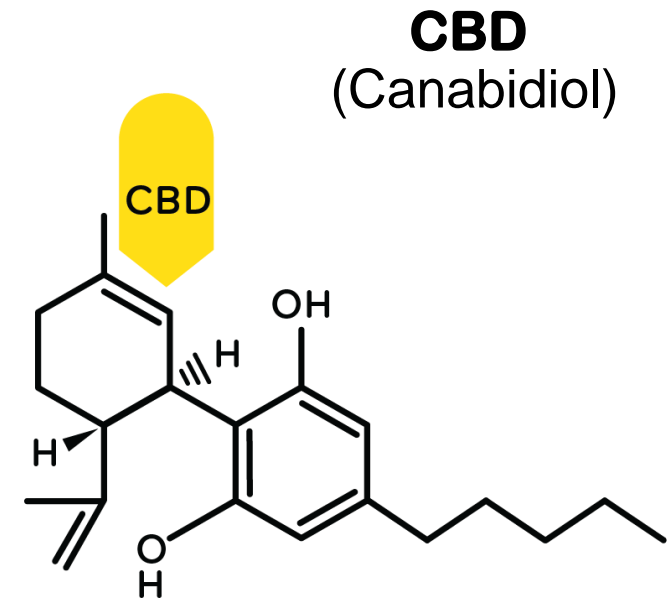


Cannabis:

Dois principais compostos ativos

CBD

- Efeitos indiretos nos receptores CB1 e CB2
- Afeta a atividade de um número significativo de outros alvos, incluídos os canais iônicos, os receptores e as enzimas
- As pesquisas indicam que o CBD tem efeitos:¹⁻³
 - Analgésico
 - Anti-inflamatórios
 - Antiemético
 - Antipsicótico
 - Ansiolítico
 - Anticonvulsivos



Fitocannabinóides e seus alvos^{1,2,3}

Alvo		CBD	THC	CBDV	THCV
Receptores Cannabinoides	CB ₁		Agonista Parcial		Antagonista
	CB ₂		Agonista Parcial		Agonista Parcial
Canais TRP	TRPV1	Agonista		Agonista	
	TRPV2,3	Agonista	Agonista	Agonista	Agonista
	TRPV4		Agonista		Antagonista
	TRPM8	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Agonista
	TRPA1	Agonista	Agonista	Agonista	
Outros Alvos Não-CB	5HT _{1A}	Agonista			Agonista
	Adenosine transporter (ENT1)	Inibidor			
	Glicina	Modulado Alostérico Positivo	Mosulador Alostérico Positivo		
	GPR55	Antagonista	Agonista	Inibidor LPI	Agonista Parcial
	GPR18	Antagonista	Agonista		

1. Morales P et al. Prog Chem Org Nat Prod. 2017;103:103-131.

2. Bih CI et al. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):699-730.

3. Hill AJ et al. Br J Pharmacol. 2012 Dec;167(8):1629-42.

O Sistema Endocannabinoide (SEC)

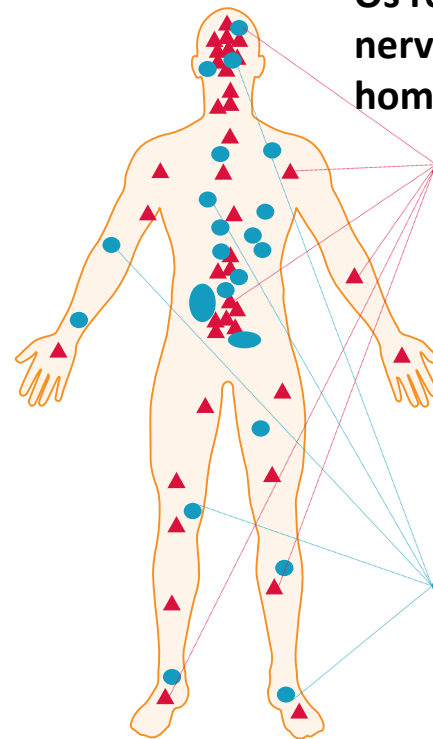
Componentes

O SEC é composto por 3 partes¹

1. Ligantes (anandamide, 2-AG)
2. neurotransmissores retrógrados à base de lipídios que se ligam a receptores canabinóides
3. Enzimas metabólicas
4. Receptores endógenos

Receptores

Os receptores canabinóides são expressos através do Sistema nervosa central e periférico e estão envolvidos na homeostase.



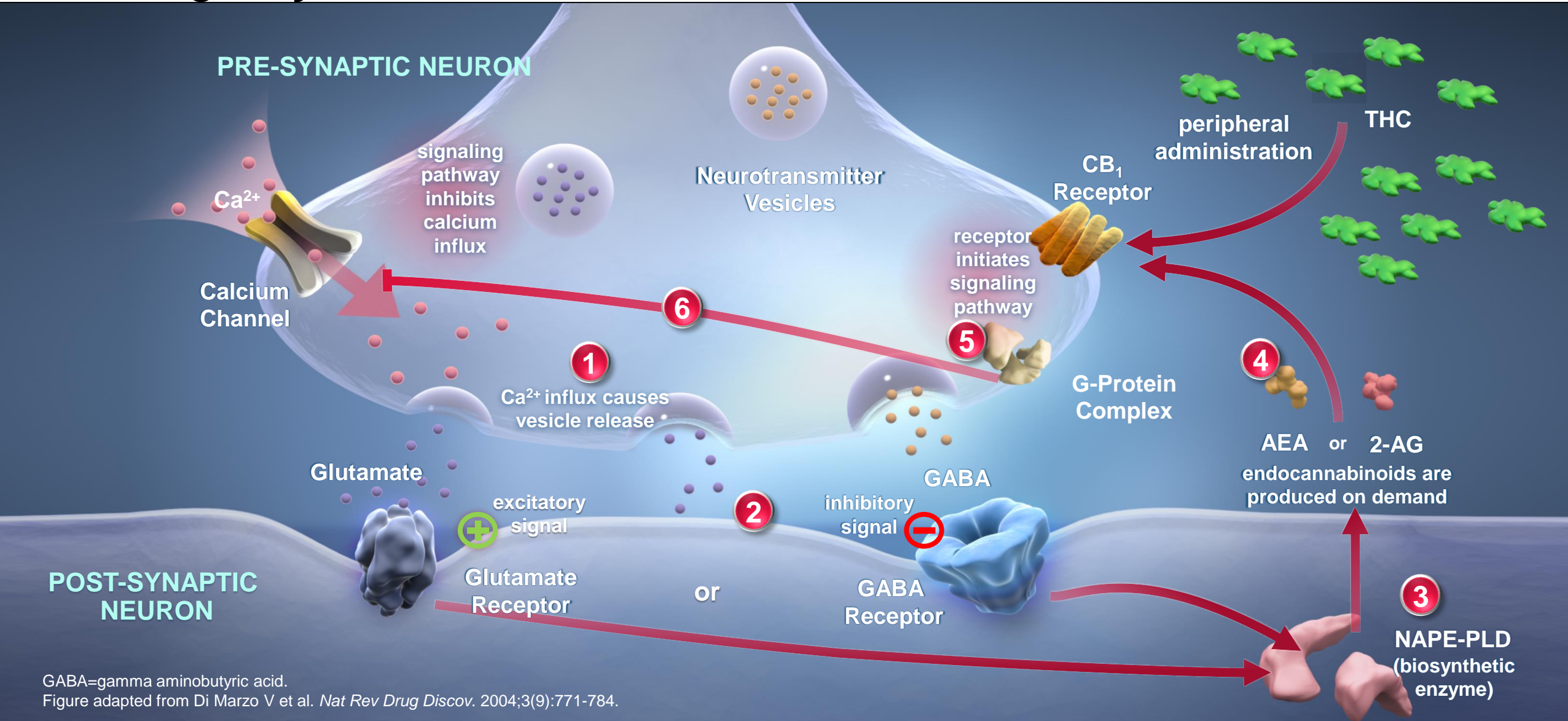
CB₁ Receptor

- Maior concentração no SNC, também expressa no sistema nervoso periférico e em vários órgãos periféricos^{1,2}
- Baixa concentração no centro respiratório do tronco cerebral, provavelmente subjacente à baixa letalidade de altas doses de canabinóides³

CB₂ Receptor

- Concentrados em órgãos periféricos e no sistema imunológico e hematopoiético²

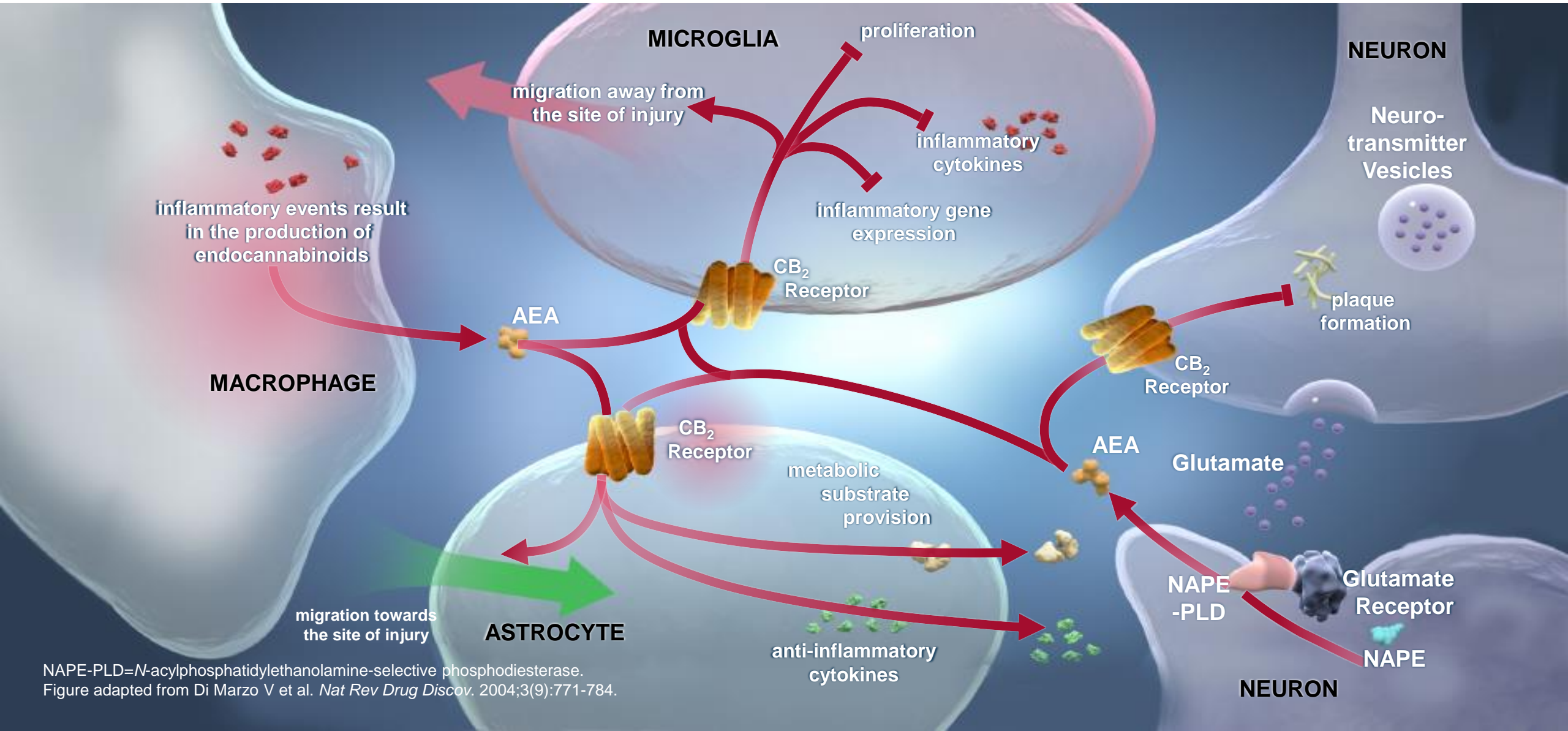
Regulação do Sistema Endocannabinoide – CB1



GABA=gamma aminobutyric acid.

Figure adapted from Di Marzo V et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(9):771-784.

Receptores CB_2 no Sistema Endocannabinoide (SEC)



NAPE-PLD = *N*-acylphosphatidylethanolamine-selective phosphodiesterase.
Figure adapted from Di Marzo V et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(9):771-784.

O conceito do Efeito Entourage expandiu em termos do tipo de mecanismo de interação¹⁻³

Efeito Entourage

Ideia Original

- Potenciação de efeitos sobre agonistas endógenos de receptores canabinóides nos receptores CB1 e CB2

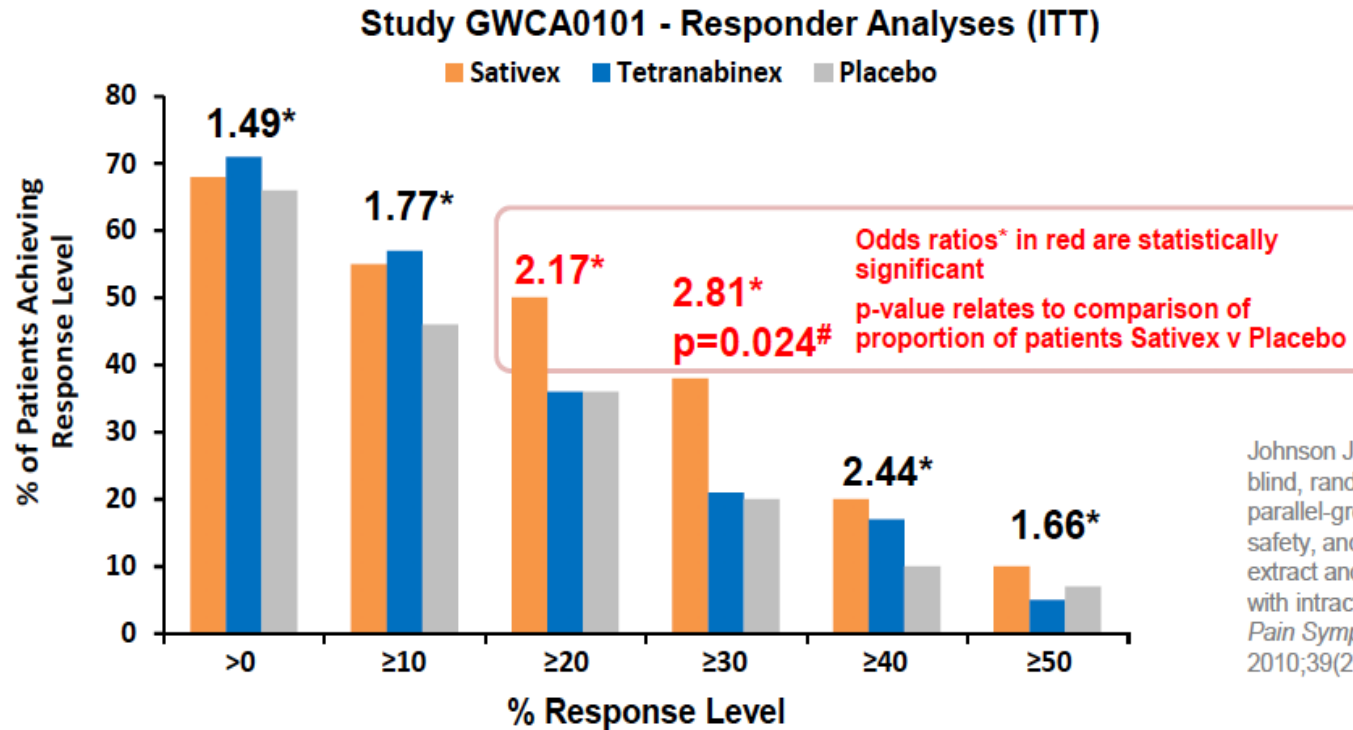
Expanded Idea In Selected Disease Conditions

- Planta inteira pode ser melhor do que produtos naturais isolados a partir deles
- Sinergia proposta entre canabinóides e terpenóides

Conceito expandido do Efeito Entourage tem suporte científico específico da doença

1. Rosenberg EC et al. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-768.
2. Mechoulam R et al. *Nat Prod Rep*. 1999;16:131-143.
3. Russo EB. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344-1364.

Efeito Entourage – Evidência Clínica



Johnson JR, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):167-79.

* Odds Ratio nabiximols vs placebo.

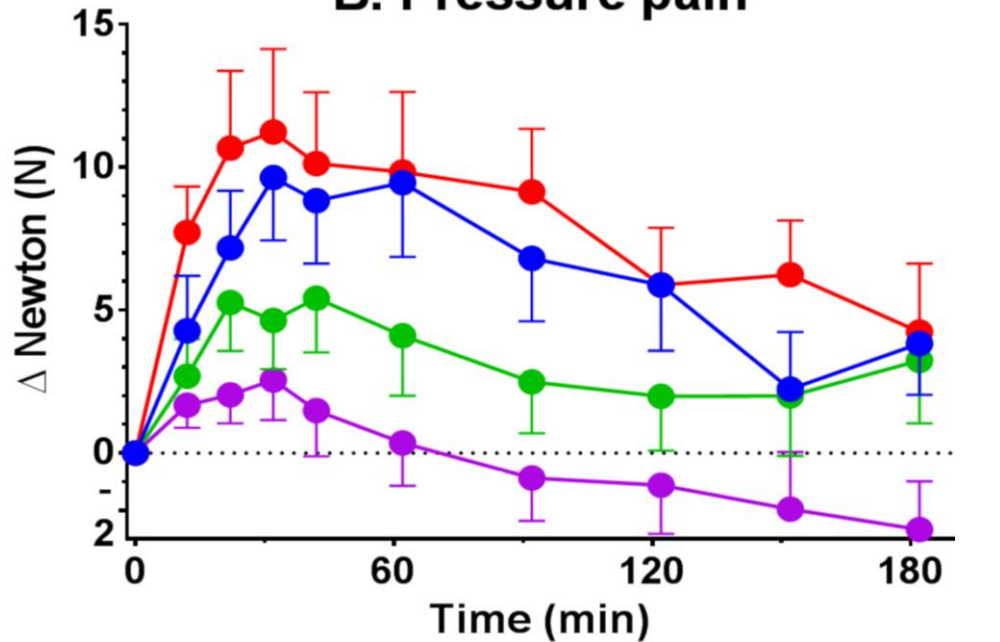
Fisher's Exact Test.

Presence of CBD in nabiximols produces clinical improvement over high-THC extract and placebo

Entourage/Anti-Entourage Effect is Disease Specific

Fibromyalgia¹

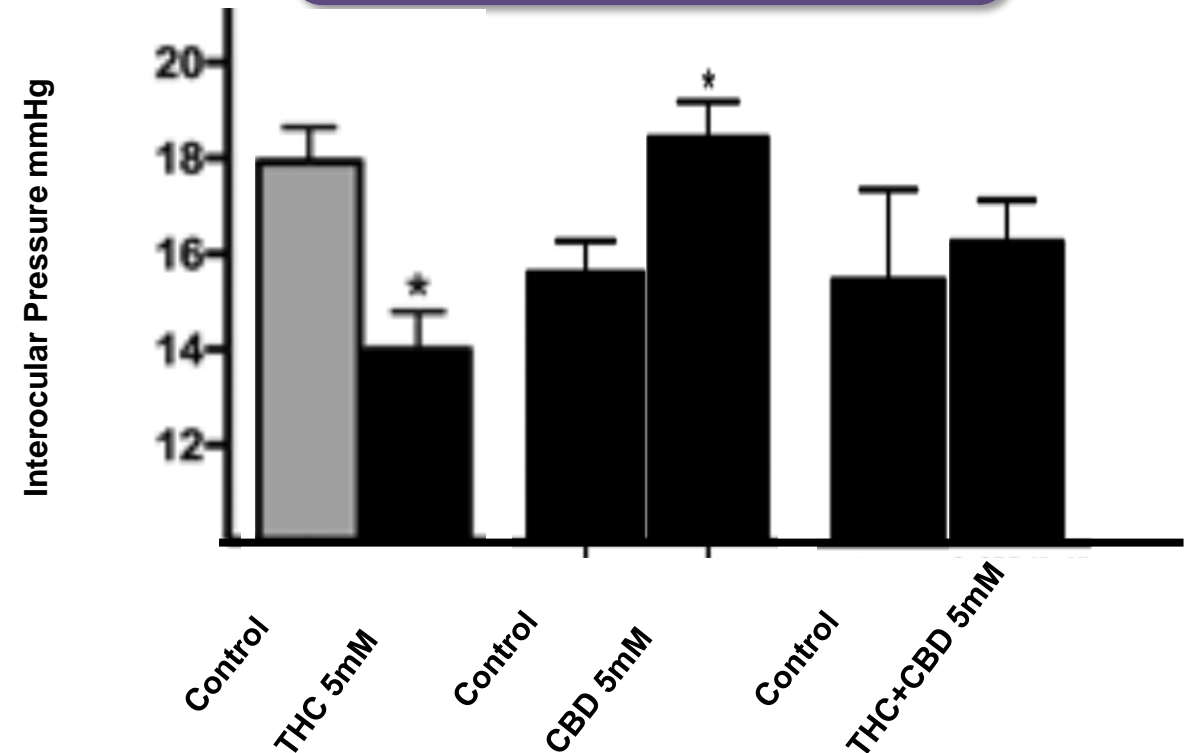
B. Pressure pain



● 22.4 mg THC, < 1 mg CBD
● 13.4 mg THC, 17.8 mg CBD
● 18.4 mg CBD, < 1 mg THC
● 0 mg CBD, 0 mg THC

N=20 females diagnosed with fibromyalgia. Randomized cross over study

Glaucoma²



N=42 male C57BL/6J wild type mice. IOP was measured 4 hours after topical administration. One eye was given vehicle, other eye was given drug

1. van de Donk T et al. Pain. 2018 Dec 20.
 2. Miller S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Dec 3;59(15):5904-5911

Efeito Entourage e a melhora dos efeitos adversos

- 11-OH-THC é reduzido quando CBD é administrado concomitante com extratos de THC¹
- **THC T_{max} ocorre com atraso** após a administração mistura 1:1 quando comparado a alta concentração de THC possivelmente devido a atraso na absorção devido ao CBD²
- Em estudo Fase I, os efeitos cognitivos e no sono em voluntários saudáveis, com THC:CBD 1:1, produziram sedação menor do que com extratos predominantes de THC³

1. Guy GW, Flint ME. J Cannabis Ther 2003;3(3):35–77.

2. Guy GW, Robson P. J Cannabis Ther 2003;3(4):121–52.

3. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. J Clin Psychopharmacol 2004;24(3):305–13.

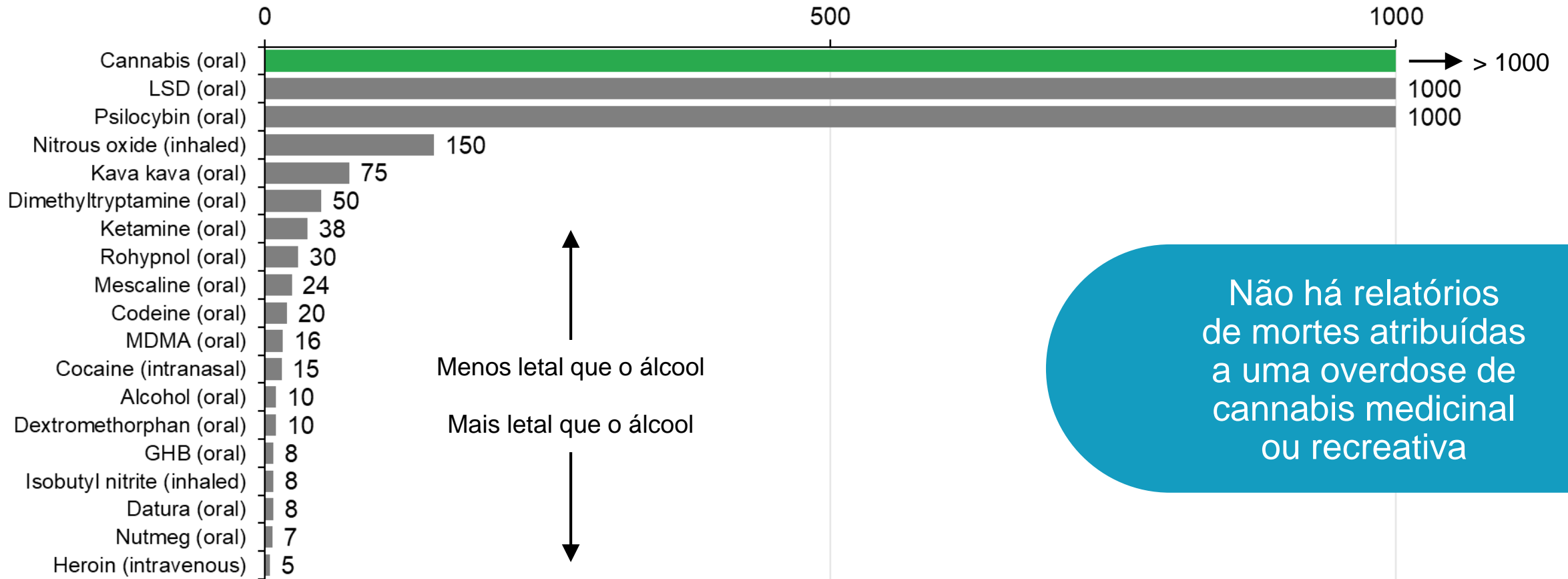
Segurança e Evidências

da

Cannabis Medicinal

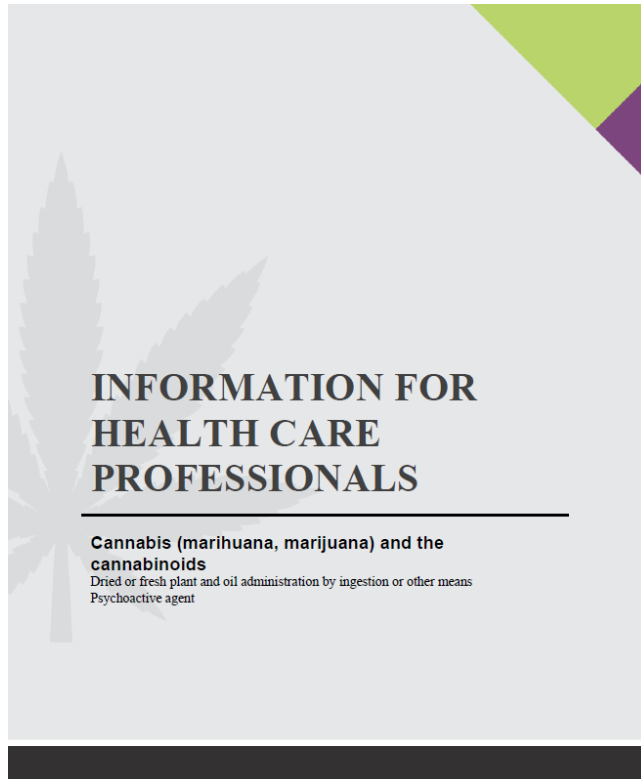
Toxicidade

Proporção entre dose fatal e dose efetiva



Gable, R. *American Scientist*. 2006;94(3): 206-208.

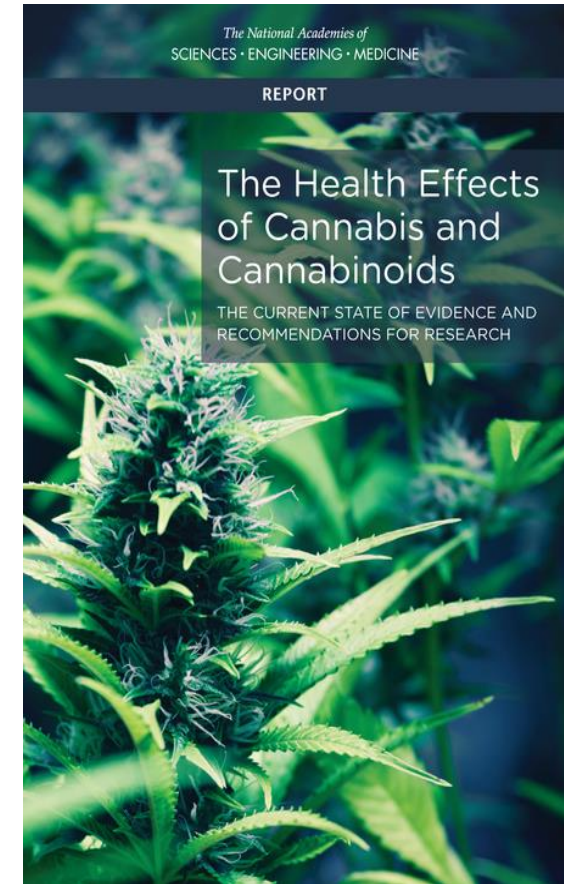
Revisão sistemática sobre evidência canabinoide



<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-use-marijuana/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-marijuana-marijuana-cannabinoids.html>



<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>

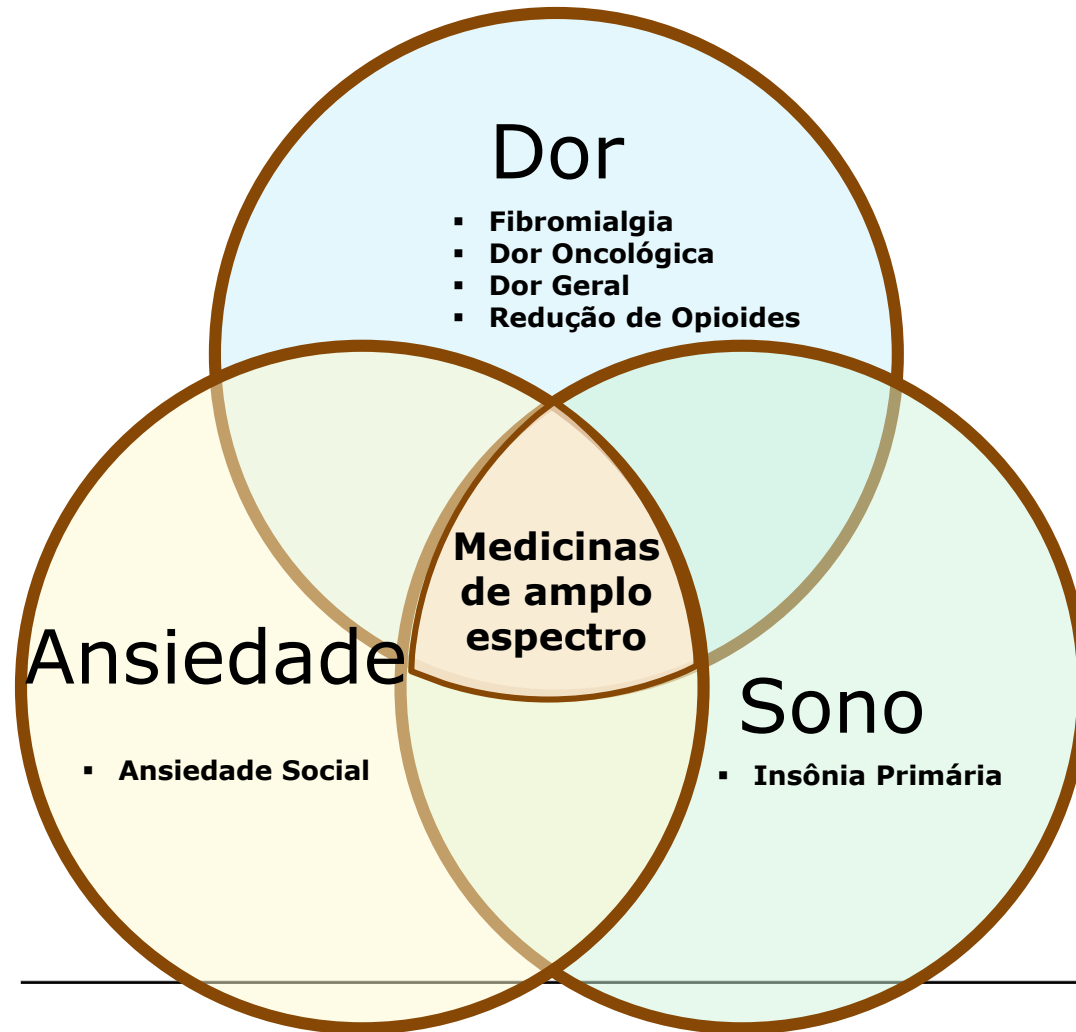
Evidência atual de revisões sistemáticas

Nível de evidência	Benefício terapêutico
Evidência concludente ou substancial de eficácia	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento da dor crônica em adultos.• Tratamento das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.• Manejo da espasticidade por esclerose múltipla (EM).• Tratamento de convulsões intratáveis nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.*
Evidência moderada de eficácia	<ul style="list-style-type: none">• Melhora dos resultados do sono em indivíduos com transtornos do sono associados a síndrome de apneia obstrutiva do sono, fibromialgia, dor crônica e esclerose múltipla.• Diminuição da pressão intraocular no glaucoma.

Evidência atual de revisões sistemáticas

Nível de evidência	Benefício terapêutico
Evidência limitada de eficácia	<ul style="list-style-type: none">• Melhora dos sintomas da demência.• Melhora dos sintomas da doença de Parkinson.• Redução dos sintomas de esquizofrenia, positivos e negativos.• Melhora dos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático (PTSD).• Aumento do apetite e diminuição da perda de peso associada a HIV• Melhora dos sintomas de espasticidade da EM.• Melhora dos sintomas da síndrome de Tourette.• Manejo da deficiência, mortalidade e outros resultados associados à lesão cerebral traumática / hemorragia intracraniana.• Melhora dos sintomas de ansiedade nos transtornos de ansiedade social.

Cannabis na Prática Clínica



A maioria dos pacientes que usam cannabis medicinal o usam para dor, ansiedade ou sono – ou a combinação dos três

A cannabis poderia ajudar a reduzir as doses de opioides na dor crônica

- Meta-análises de 19 estudos pré-clínicos e 9 clínicos
- A média da dose efetiva (DE_{50}) de morfina administrada em combinação com delta-9-THC é 3,6 vezes menor (95% (IC) 1.95, 6.76) que a DE_{50} de morfina sozinha.
- A ED_{50} para codeína administrada em combinação com delta-9-THC foi 9.5 vezes menor (IC de 95% 1.6, 57.5) que a ED_{50} de codeína sozinha

Neuropsychopharmacology (2017) 42, 1752–1765
© 2017 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-1391/17
www.neuropsychopharmacology.org

Review Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis

Suzanne Nielsen^{6,1,2}, Pamela Sabioni³, Jose M Trigo³, Mark A Ware⁴, Brigid D Betz-Stablein⁵, Bridin Murnion^{6,7}, Nicholas Lintzeris^{2,4}, Kok Eng Khor⁸, Michael Farrell¹, Andrew Smith⁹ and Bernard Le Foll¹

¹The National Drug and Alcohol Research Centre, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ²Drug and Alcohol Services, South Eastern Sydney Local Health District, Surry Hills, NSW, Australia; ³Translational Addiction Research Laboratory, Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ⁴Departments of Anaesthesia and Family Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁵School of Public Health and Community Medicine, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁶Discipline of Addiction Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁷Pain Management Centre, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, NSW, Australia; ⁸Department of Pain Management, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia; ⁹Pain and Addiction Medicine, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada

Cannabinoids, when co-administered with opioids, may enable reduced opioid doses without loss of analgesic efficacy (ie, an opioid-sparing effect). The aim of this study was to conduct a systematic review to determine the opioid-sparing potential of cannabinoids. Eligible studies included pre-clinical and clinical studies for which the outcome was either analgesia or opioid dose requirements. Clinical studies included controlled studies and case series. We searched Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline, and Embase. Nineteen pre-clinical and nine clinical studies met the search criteria. Seventeen of the 19 pre-clinical studies provided evidence of synergistic effects from opioid and cannabinoid co-administration. Our meta-analysis of pre-clinical studies indicated that the median effective dose (ED_{50}) of morphine administered in combination with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) is 3.6 times lower (95% confidence interval (CI) 1.95, 6.76; $n=6$) than the ED_{50} of morphine alone. In addition, the ED_{50} for codeine administered in combination with delta-9-THC was 9.5 times lower (95% CI 1.6, 57.5; $n=2$) than the ED_{50} of codeine alone. One case series ($n=3$) provided very-low-quality evidence of a reduction in opioid requirements with cannabinoid co-administration. Larger controlled clinical studies showed some clinical benefits of cannabinoids; however, opioid dose changes were rarely reported and mixed findings were observed for analgesia. In summary, pre-clinical studies provide robust evidence of the opioid-sparing effect of cannabinoids, whereas one of the nine clinical studies identified provided very-low-quality evidence of such an effect. Prospective high-quality-controlled clinical trials are required to determine the opioid-sparing effect of cannabinoids.
Neuropsychopharmacology (2017) 42, 1752–1765; doi:10.1038/npp.2017.51; published online 5 April 2017

INTRODUCTION

Chronic pain is associated with enormous personal, social, and economic burden and is the largest contributor to years lived with disability globally (Rice *et al*, 2015). Despite this, existing medications provide only modest relief. Opioids in particular have considerable side effects, including constipation, impaired sleep, and respiratory depression (Chou *et al*, 2015). The last two decades have seen an increase in the prescription of opioids, which has been associated with an increase in opioid use disorders and opioid-related mortality (Chou *et al*, 2015; Volkow and McLellan, 2016; Zedler *et al*, 2014). This has been termed as an ‘opioid crisis’, and has

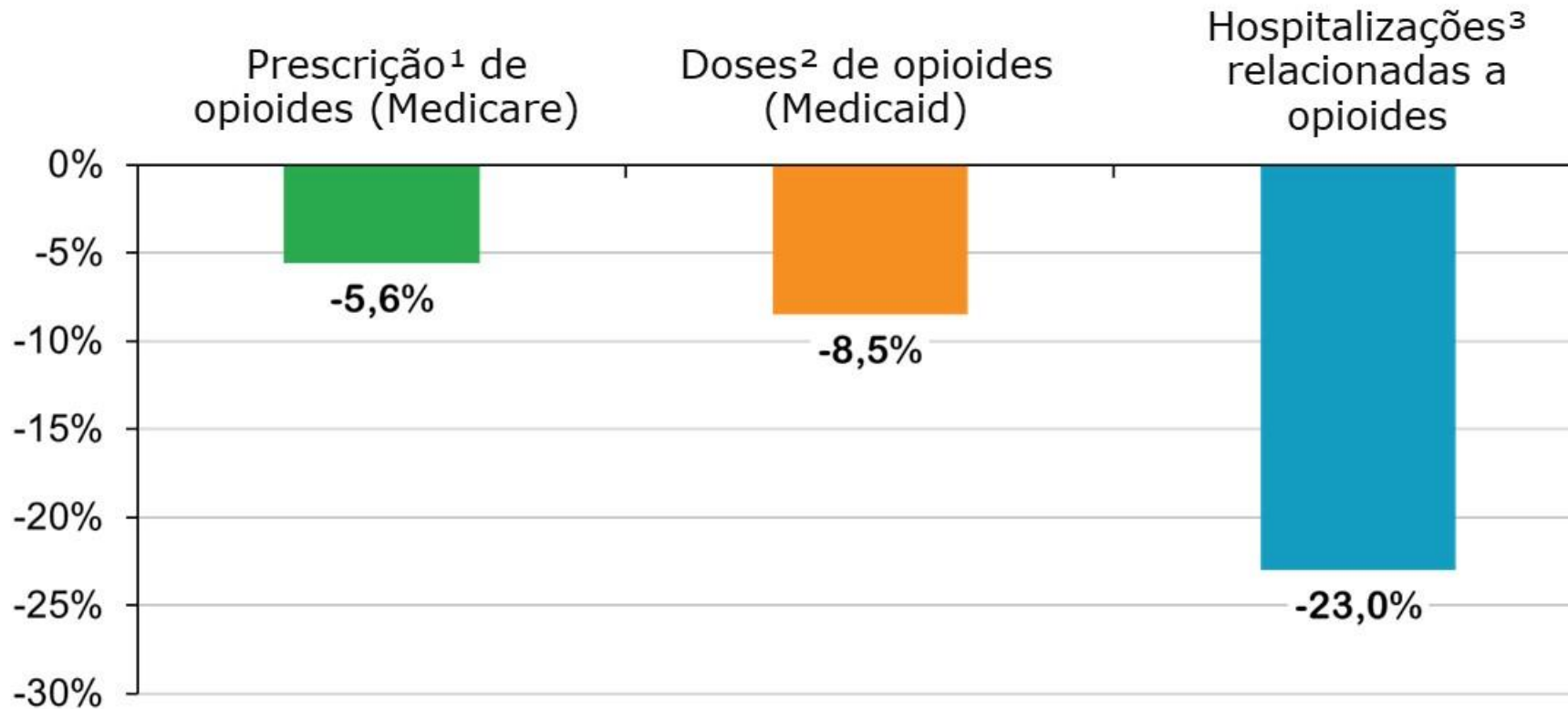
caused regulators, health professionals, and the public to begin seeking means to reduce problems associated with high-dose opioid use. Consequently, there is a need for evidence-based strategies for reducing reliance on high-dose opioids without compromising pain management.

Using combinations of medications to harness complementary but distinct mechanisms of action can maximize the analgesic response, enabling the use of a lower dose of each medication and resulting in an improved side effect profile. One promising area for medication combinations is the use of opioid-sparing medications. Opioid-sparing medications, when co-administered with opioids, enable a reduced opioid dose without loss of analgesic efficacy. Cannabinoid medications are increasingly being studied for their analgesic- and opioid-sparing potential. The endocannabinoid system represents an ideal target because it is a key endogenous system in modulating pain-processing pathways (Woodhams *et al*, 2015).

The endocannabinoid system is composed of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors, the endocannabinoid ligands

*Correspondence: Dr S Nielsen, The National Drug and Alcohol Research Centre, The University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia. Tel: +61 2 89361017, Fax: +61 2 9385 0222, E-mail: suzannenielson@unsw.edu.au
Received 11 July 2016; revised 31 January 2017; accepted 7 March 2017; accepted article preview online 22 March 2017

Estudos americanos mostram o impacto da cannabis medicinal na redução do uso de opioides



Os Estados americanos com leis aprovadas da cannabis medicinal têm reduções no uso de opióides

Grupos nos quais a cannabis deve ser usada com precaução

- Pessoas com mais de 25 anos de idade
- Transtorno de uso de substâncias
- Esquizofrenia, psicoses, transtorno de saúde mental não controlado
- Doença cardíaca instável
- Doença respiratória instável (se inalado)
- Gravidez e lactação

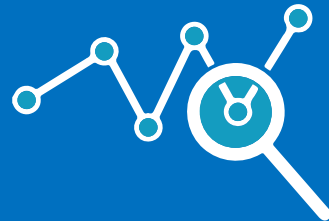


Interação medicamentosa: prática clínica

A maioria das interações medicamentosas são associadas com o uso concomitante de depressores do SNC (alcool, sedativos-hipnóticos)



Interações com outras drogas são clinicamente raras



Não existem restrições absolutas de medicamentos para o uso concomitante com cannabis medicinal.



Os estudos ainda não demonstraram toxicidade ou perda de efeito com o uso concomitante, apesar de teoricamente possível



Interação Medicamentosa: estudos clínicos

Poucas interações medicamentosas relevantes com cannabinoídes foram observadas em estudos clínicos

Rifampicina
(CYP indutor)

Diminui a concentração máxima (C_{max}) e área *under the curve* (AUC) do THC e CBD

Cetoconazol
(CYP inibidor)

Aumenta a C_{max} AUC do THC e CBD¹

Teofilina

A depuração é maior em fumantes regulares de cannabis²

Clobazam

O metabolismo é inibido pelo CBD (aumentando assim as concentrações de clobazam)³

List is not a complete summary of drug interactions; other interactions exist.

1. Stout SM, Cimino NM. *Drug Metab Rev* 2014;46:86 ; 2. Jusko WJ, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:405; 3. Geoffrey AL, et al. *Epilepsia* 2015;56:1246

A Cannabis vicia?

TABLE 3.4 Prevalence of Drug Use and Dependence^a in the General Population

Drug Category	Proportion That Have Ever Used (%)	Proportion of Users That Ever Became Dependent (%)
Tobacco	76	32
Alcohol	92	15
Marijuana (including hashish)	46 ^b	9
Anxiolytics (including sedatives and hypnotic drugs)	13	9
Cocaine	16	17
Heroin	2	23

^aDiagnosis of drug dependence used in this study based on DSM-III-R criteria.²

^bThe percentage of people who ever used marijuana is higher than that reported by the National Household Survey on Drug Abuse (32%), probably due to different survey methods (for discussion, see Kandel, 1992⁷⁶).

SOURCE: Adapted from Table 2 in Anthony and co-workers (1994).⁸

- Baseado no uso adulto (provavelmente muito menor para uso medico)
- * O risco de disordem do uso de cannabis é menor do que o vício com opióides.

Efeitos adversos associados ao uso da cannabis

Mais comuns

- Sonolência / fadiga
- Tontura
- Boca seca
- Náusea
- Efeitos cognitivos
- Ansiedade
- Tosse, bronquite (quando fumada)

Comuns

- Euforia
- Visão turva
- Cefaléia

Raros

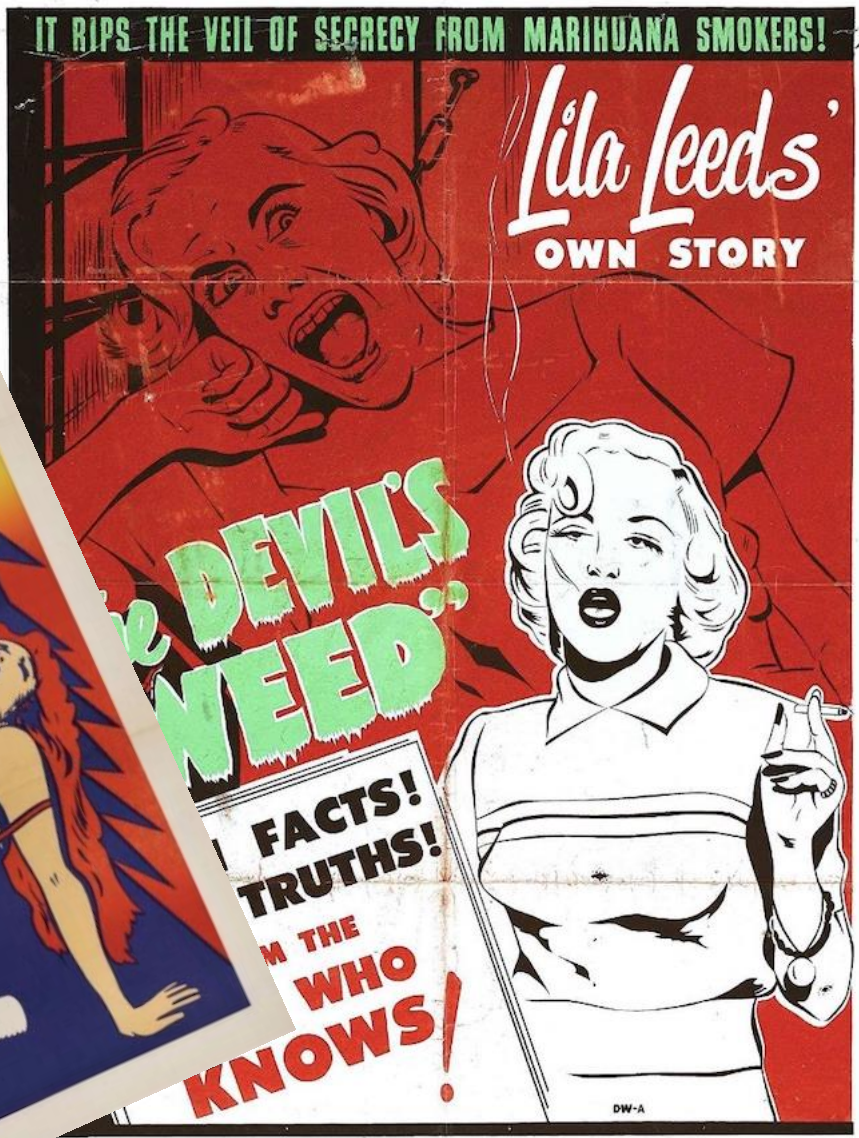
- Hipotensão ortostática
- Psicose/paranóia
- Depressão
- Ataxia/descoordenação
- Taquicardia
- Hiperemese por Cannabis
- Diarréia

- EAs são dose-dependents
- 'comece devagar, e siga devagar' para diminuir efeitos
- A maioria dos EA estão relacionados com o THC
 - Combine CBD com THC para reduzir os EA do THC

ESTUDOS CLÍNICOS COM CANNABIS MEDICINAL EM ANDAMENTO

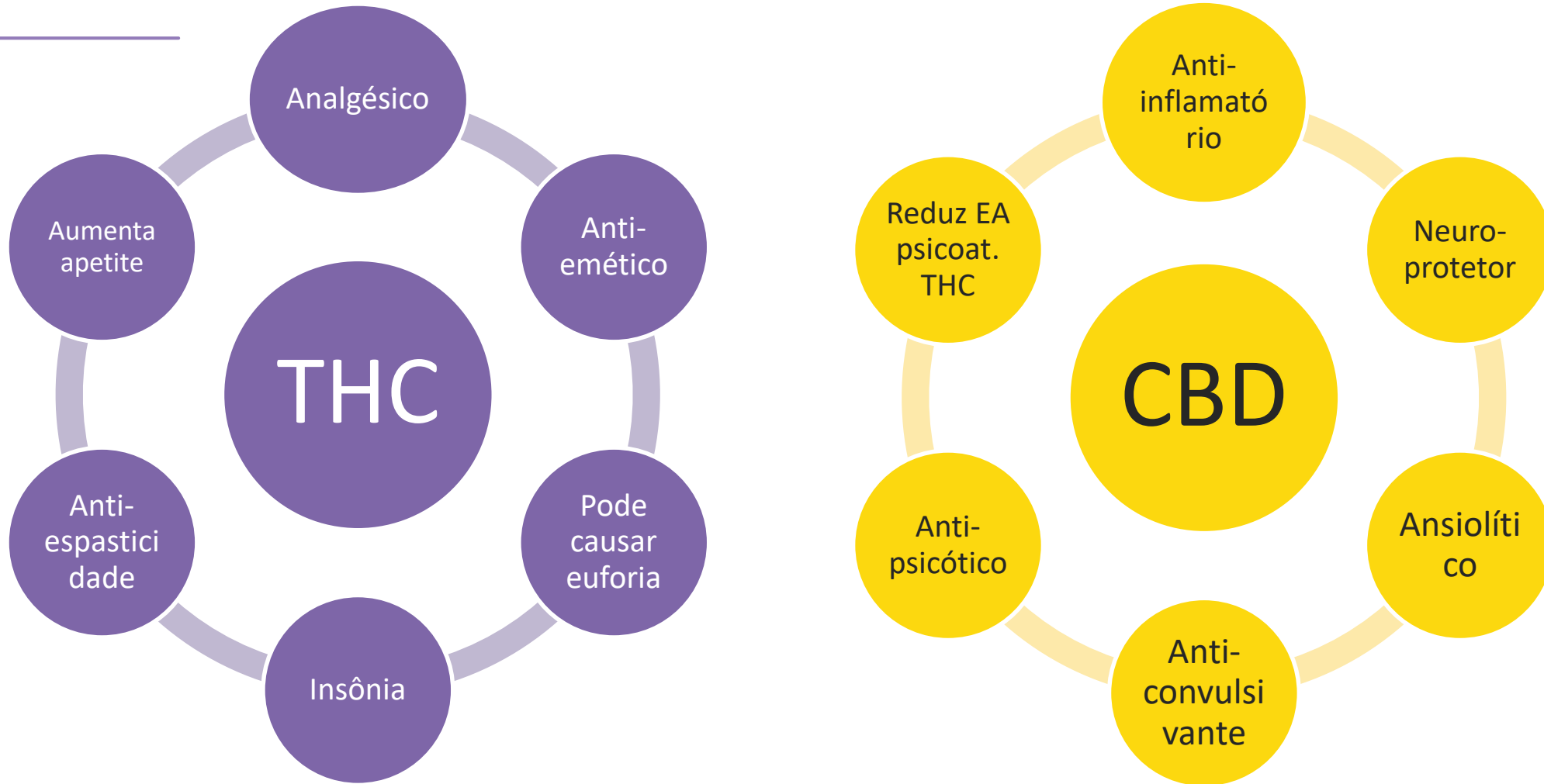


- A proibição do consumo de CANNABIS se tornou global após a Convenção Internacional do Ópio, assinada em 1912 em Haia. MAS EM 1937, OS ESTADOS UNIDOS PROIBIRAM A PRODUÇÃO E O CONSUMO DE CÂNHAMO ATRAVÉS DO MARIHUANA ACT.



MODERN BLANK COPY RIGHT 1950 USA HALLMARK PRODUCTIONS INC.

Indicações gerais de THC e CBD



Não é um guia absoluto, mas uma recomendação geral baseada em fisiopatologia, experiência clínica e compreensão do mecanismo de ação dos canabinoides.

Sinergia: seleção do princípio ativo baseada na patologia CBD:THC

Dor Crônica

- Neuropática: THC=CBD (1:1)
- Inflamatória: CBD

Espasticidade

- THC=CBD (1:1)
- THC , se tentativa inicial falhou

Nausea (e Vômitos)

- THC=CBD
- THC , se tentativa inicial falhou

“Cancer” – uso paliativo

- Baseado no sintoma específico

Insônia

- THC=CBD (1:1)
- THC , se tentativa inicial falhou

Epilepsia

- CBD

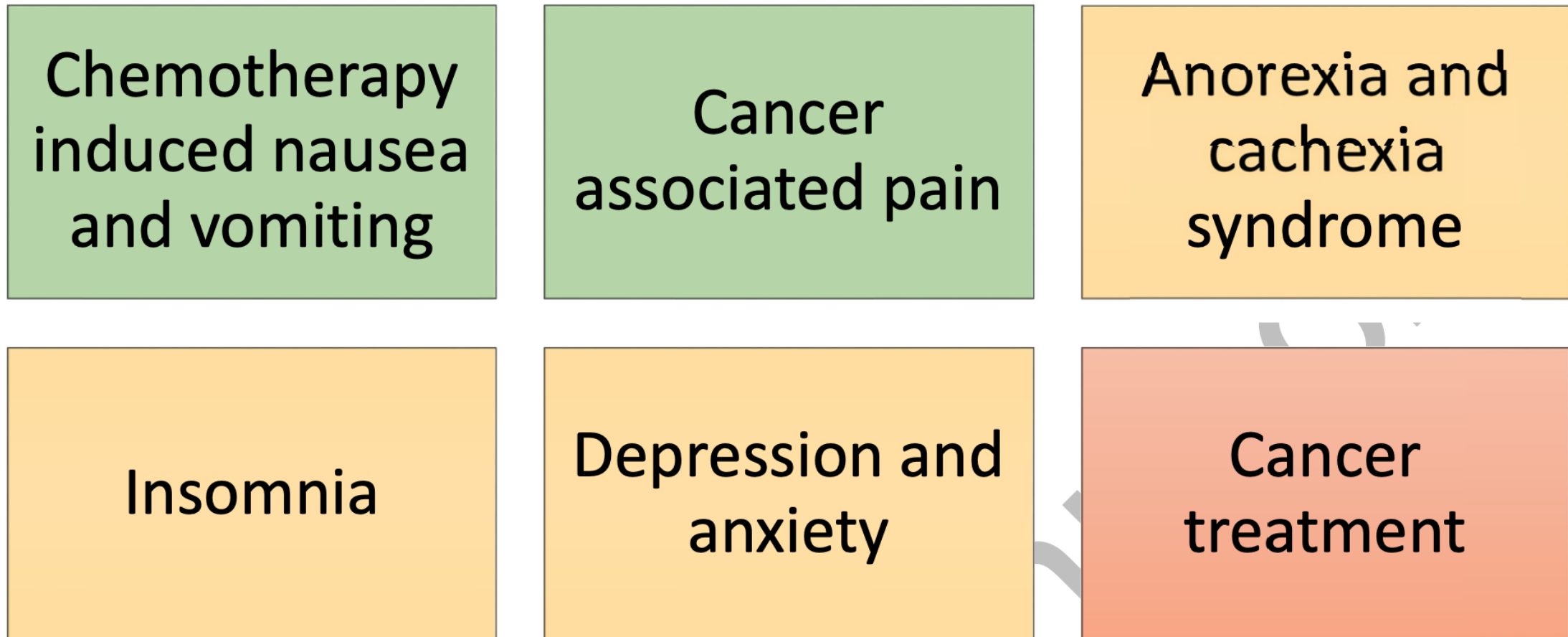
Ansiedade e Depressão THC=CBD

- THC , se tentativa inicial falhou

Autismo

- CBD
- Considerar THC somente se tentativa inicial falhou

Figure 2. Indications in oncology: strong evidence for treatment of CINV and cancer-related pain (green); weak evidence for weight gain, sleep and mood disorders (yellow); no significant clinical evidence for cancer treatment (red).



Global Clinical Development Program

Indication	Status	Region	Pt #	H1 2019	H2 2019	H1 2020	H2 2020	H1 2021	H2 2021	
PK/PD Oil	Startup	AU	40			Phase I				
PK/PD Softgels	Planning	AU	40					Phase I		
PK/PD Softgels	Planning	AU	40					Phase I		
PK/PD Daronavir in Healthy Subjects	Planning	SA	20		Phase I					
PK/PD Dolutegravir in HIV+	Planning	SA	20			Phase I				
Primary Insomnia	Ongoing	CA	110	Phase II						
Fibromyalgia	Planning	CA	176				Phase II			
Social Anxiety Disorder	Startup	CA	160			Phase II				
DOMS Cream	Planning	CA	40					Phase II Beyond Q3 2021		
Cancer Pain	Startup	EU	260		Phase II					
Opioid Sparing	Planning	NA	328		Phase II					
Dronabidol MS spasticity	Ongoing	EU	384	Start H2 2018 Phase III						

Global Clinical Development Program – cont'd

Indication	Status	Region	Pt #	H1 2019	H2 2019	H1 2020	H2 2020	H1 2021	H2 2021
Terpene Enriched CBD Supplement	Planning	US	150			Phase II			
Open Label Study of 100:1 CBD:THC in PTSD	Start-up	US	60			Phase II			
Experimental Study of Purified CBD for Test Anxiety	Start-up	US	200			Phase II			
Open Label Study of Purified CBD in Alcohol Use Disorder	Start-up	US	30			Phase II			
CBD in Restless Leg Syndrome	Planning	US	TBD			Phase II			
Experimental Study of Purified CBD for Panic Disorder	Planning	US	66			Phase II			
NHP-Topical Neuropathic Pain	Planning	US	30			Phase II			
NHP – CBD Cream in DOMS US	Planning	US	40			Phase II			



SPiRiT Program (SPECTRUM Investigator Research Initiative)

Country	Patient Population	Product Type
Canada	Cannabinoids in Critically Ill ventilated patients- observational/survey	Completed-survey- no product used
Canada	Preclinical: novel cannabinoid-terpene formulations –anxiety	Pure CBD
Canada	THC and alcohol: driving performance	THC dominant
Canada	Preclinical: characterizing anti-inflammatory potential of various strain oils	CBD dominant +CBD/THC balanced
Australia	Women’s Health: Survey/Focus Group	Focus group- no product used
Canada	Exercise-induced muscle damage	CBD dominant
Canada	Post Spinal Cord injury pain, spasticity, sleep	CBD dominant
Canada	Insomnia secondary to MDD	THC dominant and CBD dominant
LATAM	Migraine headache	CBD dominant



O FUTURO DA CANNABIS MEDICINAL

Muitos estudos clínicos estão em desenvolvimento para comprovar a eficácia e segurança em diversas doenças

- Fibromialgia
- Autismo
- Neuropatia Periférica
- Enxaqueca
- Dor Oncológica
- Insônia Primária
- Ansiedade
- Marcadores inflamatórios
- HIV
- CUIDADOS PALIATIVOS
- VÍCIO POR DROGAS
- EPILEPSIA REFRATÁRIA
- DANO MUSCULAR
- REGENERAÇÃO ÓSSEA
- ESPASTICIDADE MUSCULAR
- DISTÚRPIO SEXUAIS

Por que não temos mais estudos com canabinóides no Brasil?

- Tempo de aprovação regulatória maior comparado aos países vizinhos.
- Custos mais altos que países vizinhos
- “Falta de conhecimento” sobre cannabis medicinal em instituições de pesquisa clínica e assistenciais
- Investigadores: poucos conhecem o tema; sobrecarga de atribuições
- Insegurança regulatória
- Obrigatoriedade de continuar fornecendo o medicamento após estudo



Soluções para termos mais estudos com canabinóides no Brasil

- Equiparar tempo aprovação regulatória e custos aos países vizinhos.
- Educação sobre o uso medicinal da cannabis para a liderança de instituições de pesquisa clínica e assistenciais
- Investigadores: melhorar o conhecimento com participação em eventos e intercambio educativo no exterior`
- Insegurança regulatória
- Obrigatoriedade de continuar fornecendo o medicamento após estudo



Estudo clinico randomizado duplo cego comparando CBD:THC (160:8 mg) vs Placebo como terapia associada na Migrânea Crônica

CIM Trial – Cannabis Investigators in Migraine / início em 2020

Amostra CBD:THC 55 pacientes

Placebo 55 pacientes


MC, 25 a 65 anos, dose estável de tratamento preventivo ao mínimo 2 meses, mantendo ainda ao menos 5 dias de dor ao mês, liberado tratamento agudo

Doença hepática, gravidez, uso de cannabis durante o estudo, mudança do preventivo menor que 2 meses, abuso de álcool ou substancias, reação psicótica/experiência ruim em uso prévio de cannabis, aumento de transaminases, uso concomitante de warfarina, substancias competidoras do metabolismo

ARTICLE

Open Access

Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload

Vanessa Kappel da Silva^{1,2}, Betânia Souza de Freitas¹, Rebeca Carvalho Lacerda Garcia¹, Ricardo Tavares Monteiro¹, Jaime Eduardo Hallak^{2,3}, Antônio Waldo Zuardi^{2,3}, José Alexandre S. Crippa^{2,3} and Nadja Schröder ^{2,4}



***In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease**

***Georgia Watt*¹ and *Tim Karl*^{1, 2*}**

¹ *Karl Group, Behavioural Neuroscience, Western Sydney University, Campbelltown, NSW, Australia,* ² *Neuroscience Research Australia, Randwick, NSW, Australia*

Alzheimer's disease (AD) is a debilitating neurodegenerative disease that is affecting an increasing number of people. It is characterized by the accumulation of amyloid- β and tau hyperphosphorylation as well as neuroinflammation and oxidative stress. Current AD

CBD na Doença de Alzheimer

CBD neuroprotetor: prevenindo degeneração hipocampal e cortical, anti-inflamatório e anti-oxidante, diminuição da tau fosforilada e redução da migração de células da glia

CBD protetor contra a neurotoxicidade mediada pelo A β , diminuição da produção de A β e aumento da viabilidade celular

Isto sugere que o CBD poderia ter lugar no tratamento da DA, por interagir com glutamato, 5-HT_{1A}, mostrando ser uma droga potencialmente multimodal

SHARE April 10, 2018; 90 (15 Supplement) **APRIL 24, 2018**

Cannabidiol Based Medical Cannabis in Children with Autism- a Retrospective Feasibility Study (P3.318)

ADI ARAN, Hanoeh Cassuto, Asael Lubotzky

First published April 9, 2018,

CITATION

PERMISSIONS



Autism - Open Access

Kandaswamy, Autism Open Access 2016, 6:1
DOI: 10.4172/2165-7890.1000e138

Editorial

Open Access Journal

The Truth about Using Medical Marijuana and Cannabis in Treating Autism

Rajalakshmi Kandaswamy*

Autism Expert, Authentic Autism and ADHD Solutions, Energy Medicine Consultant, Pioneer-Intent Healing Featured On CNN-IBN, Chennai, India

***Corresponding author:** Rajalakshmi K, Autism Expert, Authentic Autism and ADHD Solutions, Energy Medicine Consultant, Pioneer-Intent Healing Featured On CNN-IBN, Chennai, India, Tel: 91-44-24836189; E-mail: snowy123@gmail.com

Rec Date: 12 Feb, 2016; **Acc Date:** 19 Feb, 2016; **Pub Date:** 26 Feb, 2016

Copyright: © 2016 Rajalakshmi K. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

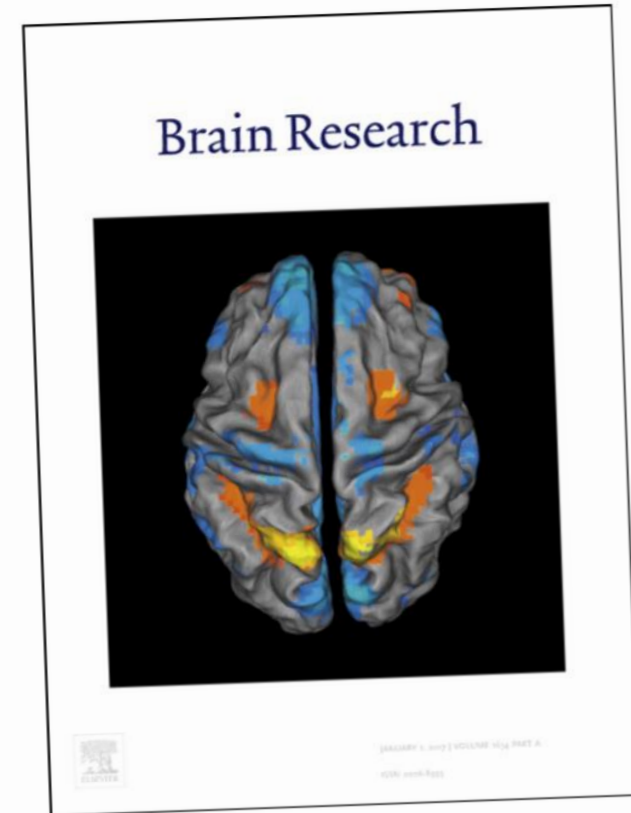
Accepted Manuscript

Research report

Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT_{1A} receptors

Carlos Henrique Alves Jesus, Daiany Darlly Bello Redivo, Aléxia Thamara Gasparin, Bruna Bittencourt Sotomaior, Milene Cristina de Carvalho, Karina Genaro, Antonio Waldo Zuardi, Jaime Eduardo Cecílio Hallak, José Alexandre Crippa, Janaina Menezes Zanoveli, Joice Maria da Cunha

PII: S0006-8993(19)30153-2
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.014>
Reference: BRES 46183





Get Access

Share

Export

Outline

Highlights

Abstract

Abbreviations

Keywords

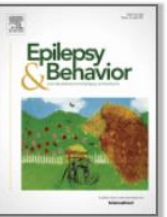
1. Introduction
2. Materials and methods
3. Results
4. Discussion
5. Conclusion

Acknowledgments



Epilepsy & Behavior

Volume 45, April 2015, Pages 49-52



Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy

Craig A. Press, Kelly G. Knupp, Kevin E. Chapman  

 **Show more**

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>

[Get rights and content](#)



Get Access

Share

Export

Outline

Abstract

Keywords

1. Introduction

2. Methods

3. Results

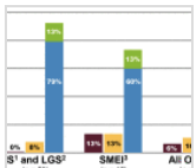
4. Discussion

Acknowledgments

References

Show full outline

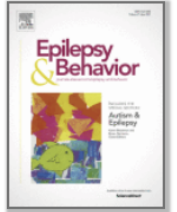
Figures (1)



ELSEVIER

Epilepsy & Behavior

Volume 47, June 2015, Pages 138-141



Brief Communication

Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome

Shaun A. Hussain , Raymond Zhou, Catherine Jacobson, Julius Weng, Emily Cheng, Johnson Lay, Phoebe Hung, Jason T. Lerner, Raman Sankar

Show more

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>

Get rights and content



Brain & Development xxx (2018) xxx–xxx

**BRAIN &
DEVELOPMENT**

**Official Journal of
the Japanese Society
of Child Neurology**

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study

Moran Hausman-Kedem^{*}, Shay Menascu, Uri Kramer

Pediatric Neurology Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Received 18 November 2017; received in revised form 15 March 2018; accepted 28 March 2018



**CANNABIS ESTÁ LIBERADA NO BRASIL
COMO MEDICAMENTO
DESDE 2017**



Obrigado

Perguntas?

WELLINGTON.BRIQUES@CANOPYGROWTH.COM

