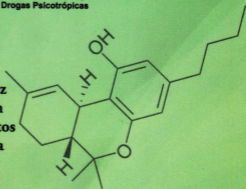


E. A. Carlini  
José Carlos F. Galduróz  
Monica Levy Andersen  
Paulo E. Orlandi-Mattos  
Lucas de Oliveira Maia  
[Editores]



Simpósio Internacional:

# Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?



Simpósio Internacional:

# Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?





# Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?

Editores

E. A. Carlini

José Carlos F. Galduróz

Monica Levy Andersen

Paulo E. Orlandi-Mattos

Lucas de Oliveira Maia



Departamento de Psicobiologia - Escola Paulista de Medicina  
Universidade Federal de São Paulo



## **Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?**

Editores:

E.A. Carlini

José Carlos F. Galduróz

Monica Levy Andersen

Paulo E. Orlandi-Mattos

Lucas de Oliveira Maia

Projeto gráfico e capa: Cebrid (Paulo E. Orlandi-Mattos e Lucas de Oliveira Maia)

Impressão e acabamento: Gráfica Art Printer

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

---

Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal? (l. : 2010 : São Paulo)

Editores: E.A. Carlini, José Carlos F. Galduróz, Monica Levy Andersen, Paulo E. Orlandi-Mattos, Lucas de Oliveira Maia – São Paulo : CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2011.

Vários autores.

Apoio: Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), Pró-Reitoria de Extensão (PROEX-UNIFESP), Fundação de Apoio à Universidade Federal de São Paulo (FapUNIFESP), Departamento de Psicobiologia UNIFESP.

Fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde (COSAM/MS).

1. *Cannabis* – Congressos 2. Maconha – Congressos I. Carlini, E.A. II. Galduróz, José Carlos F. III. Andersen, Monica Levy IV. Orlandi-Mattos, Paulo E. V. Maia, Lucas de Oliveira VI. Título: Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?

CDD - 615.782.706

NLM-WM 276

---

Índices para catálogo  
sistemático:

1. *Cannabis sativa* L. : Psicofarmacologia : Ciências médicas :  
Eventos 615.782706
2. Canabinóides : Psicofarmacologia : Ciências médicas :  
Eventos 615.782706
3. Maconha : Psicofarmacologia : Ciências médicas :  
Eventos 615.782706

## Mensagem da Comissão Organizadora

Vários países já estão comercializando oficialmente medicamentos à base da maconha e seus derivados naturais e análogos sintéticos, obtendo para isto a devida aprovação das Nações Unidas, em consonância com a Convenção Única de Narcóticos, 1961 – ONU. Estes países abriram a “Agência Nacional da *Cannabis Medicinal*” de acordo com os artigos 23 e 28 daquela convenção.

O “Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da *Cannabis Medicinal*?” visa amearhar argumentos científicos favoráveis para solicitar, através de uma moção ao Ministério da Saúde e do CONAD, que seja estudada a possibilidade de ser criada uma Agência Brasileira da *Cannabis Medicinal*, de acordo como exigido pelos artigos 23 e 28 da Convenção Única de Narcóticos da ONU.

Além disso, outro objetivo do evento será dar oportunidade para futuros jovens cientistas, mestrandos e doutorandos, participarem dos trabalhos a serem apresentados por cientistas seniores e, ao mesmo tempo, tomarem conhecimento de que pesquisas científicas devem ter continuidade perante a sociedade no sentido de levar contribuições para eventuais decisões de ordem político-administrativas e de interesse para a saúde pública.

Desejamos a todos uma ótima estada e excelente aproveitamento do evento.

### COMISSÃO ORGANIZADORA

Elisaldo Luiz de Araújo Carlini – Presidente

Fernanda Soncini

Graziella Rigueira Molska

Herbert Cervigni

José Carlos Fernandes Galduróz

Julio César do Nascimento

Lucas de Oliveira Maia

Lyvia Izaura Gomes de Paula Freire

Monica Levy Andersen

Patrícia Sabio

Paulo Eduardo Orlandi-Mattos

### ORGANIZAÇÃO

Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas - **CEBRID**

### APOIO

**MS** - Ministério da Saúde do Brasil

**COSAM/MS** Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde

**CAPES** - Coordenadoria de Apoio à Pesquisa e ao Ensino Superior

**FAPESP** - Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo

**UNIFESP** - Universidade Federal de São Paulo

**PROEX** - Pró-reitoria de Extensão – UNIFESP

**FAP** - Fundação de Apoio à Pesquisa – UNIFESP

**AFIP** - Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa

# Prefácio do CEBRID

Olá amigos,

Este simpósio é a continuidade de uma luta de muitos, muitos anos. Assim, em 1995 quando chefiava a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde, com o estímulo do Professor Adib D. Jatene, então Ministro da Saúde, e Dr. Luiz Mathias Flack, Presidente do Conselho Federal de Entorpecentes (CONFEN) do Ministério da Justiça, organizamos um simpósio em Brasília com o título “Tetrahydrocannabinol (THC) Como Medicamento?”. A idéia então era estudar a possibilidade de ser introduzido no Brasil um medicamento, à base de  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol sintético, comercializado no E.U.A e utilizado com sucesso para combater a náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer. O fracasso foi total! *“O Brasil não deveria aprovar o  $\Delta^9$  THC devido às suas propriedades maléficas e por não haver comprovação científica de seu efeito terapêutico”*. Estranha opinião medica, defendida fervorosamente por um médico oncologista, embora já naquela época existissem bons estudos comprovando este efeito terapêutico. Quase dez anos depois, em 2004, diante do enorme progresso nas pesquisas científicas demonstrando um sistema canabinóide no cérebro de mamíferos inclusive no do homem, com receptores próprios e seus agonistas endógenos (exemplo, a anandamida), foi feita uma segunda tentativa.

O Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - CEBRID (do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP), que era dirigido por mim, organizou um Simpósio Internacional denominado “Simpósio *Cannabis sativa* L. e Substâncias Canabinóides em Medicina” com um novo enfoque: descrever os progressos científicos, procurando anular o preconceito (até hoje existente) de ser a maconha erva maldita. O Simpósio propunha então que a *Cannabis sativa* L. deveria ser retirada da lista IV da Convenção Única de Narcóticos – 1961 – OMS (Organização Mundial da Saúde) que a considerava como droga particularmente perigosa, juntamente com a heroína; um absurdo total. A proposta foi aprovada e como resultado o CONAD (Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas) fez a solicitação oficial à ONU para que o pedido do Governo Brasileiro fosse apresentado à Assembléia Geral das Nações Unidas. Com certeza, esta decisão oficial do nosso governo serviria para diminuir o preconceito que cerca a *Cannabis sativa* L.

Estamos agora, em 2010, vivenciando este terceiro Simpósio organizado por nós, através do CEBRID com o apoio da Pró-Reitoria de Extensão (PROEX) da UNIFESP. De 2004 até o presente o progresso sobre o sistema canabinóide e sobre a planta foi enorme, trazendo à luz muito mais conhecimento sobre um sistema de neurotransmissão até então quase que totalmente desconhecido. As pesquisas básicas e clínicas sobre os efeitos terapêuticos dos fitocanabinóides estão

despertando novas esperanças em muitos pacientes sofredores de patologias diversas. Como consequência, pelo menos quatro medicamentos à base de maconha e dos seus derivados já foram aprovados pelas autoridades de saúde de vários países e estão sendo prescritos por médicos e dispensados em farmácias: Bedrocan® da Holanda (folhas e inflorescências da planta), Marinol®, dos EUA ( $\Delta^9$  THC sintético), Cesamet®, do Canadá (a base de Nabilone, um canabinóide sintético) e Sativex® da Inglaterra (um extrato da maconha administrado sob forma de spray bucal).

Esperamos muita participação, calorosas discussões e acima de tudo que um conhecimento sem preconceitos ou ideologias possa dominar os nossos trabalhos.

São Paulo, 18 de maio de 2010

E. A. Carlini  
Presidente do Simpósio

Pelo CEBRID  
Paulo E. Orlandi-Mattos  
Lucas de Oliveira Maia

# Conferencistas

## **Antonio Waldo Zuardi**

Brasil  
Universidade de São Paulo (USP)  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

## **Dartiu Xavier da Silveira**

Brasil  
Associação Médica Brasileira (AMB)  
Representante da AMB

## **Dirceu Raposo de Mello**

Brasil  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)  
Presidente da ANVISA  
Representado por: Ana Cecília Bezerra Carvalho - Coordenadora de Medicamentos Fitoterápicos; Robson Alves Fernandes Cavalcanti - Coordenador de Produtos Controlados

## **Elisaldo A. Carlini**

Brasil  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID)  
Diretor do CEBRID

## **Emmanuel Fortes Cavalcanti**

Brasil  
Conselho Federal de Medicina (CFM)  
3º Vice-presidente do CFM  
Coordenador da Câmara Técnica de Psiquiatria do CFM

## **Ennio Candotti**

Brasil  
Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)  
Representante da SBPC

## **Ethan B. Russo**

EUA  
University of Washington  
School of Medicine  
Department of Pharmacology



**Evaldo Melo de Oliveira**

Brasil  
Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas  
(ABRAMD)  
Presidente da ABRAMD

**João Carlos Dias**

Brasil  
Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)  
Representante da ABP  
(AUSENTE)

**Jorge A. Felix**

Brasil  
Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD)  
Presidente do CONAD  
Representado por: General Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa -  
Secretário Geral da Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas  
(SENAD)

**José Alexandre de Souza Crippa**

Brasil  
Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

**José Gomes Temporão**

Brasil  
Ministério da Saúde  
Ministro da Saúde  
Representado por: Francisco de Oliveira

**Marco van de Velde**

Holanda  
Ministry of Health, Welfare and Sport  
Head of the Office of Medicinal *Cannabis*

**Mark A. Ware**

Canadá  
Magill University Health Centre  
Director of Research at Magill University Health Centre (MUHC) Pain  
Clinic

**Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa**

Brasil

Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas (SENAD)

Presidente da SENAD

**Pedro Gabriel Delgado**

Brasil

Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde (COSAM/MS)

Diretor da COSAM/MS

Representado por: Francisco de Oliveira

**Reinaldo Naoto Takahashi**

Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Farmacologia

**William G. Notcutt**

Reino Unido

James Paget University Hospital

Palliative Care Service

# Programa

17 DE MAIO DE 2010 – SEGUNDA-FEIRA – Manhã

## APRESENTAÇÃO INICIAL

**Elisaldo A. Carlini** – Diretor do CEBRID e Presidente do Simpósio

## ABERTURA

**Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa** – Representando o General Jorge A. Felix – Presidente do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD)

**Francisco de Oliveira** – Representando José Gomes Temporão – Ministro da Saúde, Brasil

Presidente: *Maria Lucia O. S. Formigoni, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

Secretário: *Paulo E. Orlandi-Mattos, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

A HISTÓRIA DA *Cannabis sativa* L. (MACONHA, LIAMBA, DIAMBA, FUMO DE ANGOLA, ETC) NO BRASIL

**E. A. Carlini**

THERAPEUTIC USES OF *Cannabis*: LESSONS OF THE PAST, DESIGN FOR THE FUTURE

**Ethan B. Russo**

PESQUISA CLÍNICA COM CANABINÓIDES NO BRASIL: FOCO NO CANABIDIOL

**Antonio Waldo Zuardi**

17 DE MAIO DE 2010 – SEGUNDA-FEIRA – Tarde

Presidente: *Marcelo Santos Cruz, UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro)*

Secretário: *Lucas de Oliveira Maia, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

PESQUISA CLÍNICA COM CANABINÓIDES NO BRASIL: FOCO NO CANABIDIOL

***José Alexandre de Souza Crippa***

ANIMAL RESEARCH WITH CANNABINOIDS SUGGESTING FUTURE  
THERAPEUTICAL USES

***Reinaldo Naoto Takahashi***

CLINICAL EXPERIENCE OF USING MEDICINAL CANNABINOIDS

***William G. Notcutt***

18 DE MAIO DE 2010 – TERÇA-FEIRA – Manhã

Presidente: *Ennio Candotti, SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência)*

Secretário: *José Carlos Galduróz, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

THE MEDICAL USE OF *Cannabis* IN CANADA

***Mark A. Ware***

**POSIÇÃO DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS EM RELAÇÃO À AGÊNCIA BRASILEIRA DA  
*Cannabis* MEDICINAL**

ABRAMD (Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre  
Drogas)

***Evaldo Melo de Oliveira*** – Presidente da ABRAMD

ABP (Associação Brasileira de Psiquiatria)

***João Carlos Dias*** – Diretor da ABP, Brasil (AUSENTE)

SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência)

***Ennio Candotti*** – Conselheiro da SBPC

AMB (Associação Médica Brasileira)

***Dartiu Xavier da Silveira*** – Representante da AMB

THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINAL *Cannabis* IN THE NETHERLANDS

***Marco van de Velde***

18 DE MAIO DE 2010 – TERÇA-FEIRA – Tarde

Presidente: *Helena M. T. Barros, UFCSPA (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre)*

Secretário: *Lyvia I. G. de Paula Freire, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

**POSIÇÃO DAS AGÊNCIAS FEDERAIS EM RELAÇÃO À AGÊNCIA BRASILEIRA DA  
*Cannabis* MEDICINAL**

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

***Ana Cecília Bezerra Carvalho e Robson Alves Fernandes Cavalcanti***

- Representando Dirceu Raposo de Mello – *Presidente da ANVISA*

COSAM/MS (Coordenadoria de Saúde Mental – Ministério da Saúde)

***Francisco de Oliveira*** – Representando: Pedro Gabriel Delgado –

*Diretor da COSAM/MS*

CFM (Conselho Federal de Medicina)

***Emmanuel Fortes Cavalcanti*** – 3º vice-presidente do CFM

SENAD (Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas)

***General Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa*** – *Secretário-Geral da SENAD, Brasil*

**DISCUSSÃO FINAL, CONCLUSÕES E MOÇÃO ÀS AUTORIDADES FEDERAIS  
BRASILEIRAS**

Presidente: *Elisaldo A. Carlini, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

Secretário: *Paulo E. Orlandi-Mattos, UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

# A História da *Cannabis sativa* L. (maconha, liamba, diamba, fumo de Angola, etc.) no Brasil\*

E. A. Carlini\*\*

*Sobre o Autor: E. A. Carlini é médico pela Escola Paulista de Medicina, Master of Sciences pela Yale University – USA e Visiting Research Professor do Mount Sinai, School of Medicina da City University of New York.*

*Foi eleito por duas vezes pela Comunidade Internacional (Conselho Econômico Social da ONU – New York) como membro titular do INCB (International Narcotics Control Board) ligado à ONU; seu segundo mandato ocorreu de 2003 a 2007. Atualmente é membro do Comitê de Peritos sobre Álcool e Drogas (7º mandato).*

*Em setembro de 2009, recebeu o Lifetime Achievement Award do International Cannabinoid Association em Chicago – EUA.*

CEBRID/Departamento de Psicobiologia/UNIFESP

\* Este artigo é, em parte, baseado em três outros artigos anteriores do autor (Carlini, 2006; Carlini, 2007; Carlini, 2010)

\*\* Endereço para correspondência: CEBRID/Psicobiologia, Rua Botucatu, 862 – 04023-062 – São Paulo – e-mail: carlini@psicobio.epm.br

## Introdução

De certo modo, pode-se dizer, a história do Brasil está intimamente ligada à planta *Cannabis sativa* L., desde a chegada à nova terra das primeiras caravelas portuguesas em 1.500. Não só as velas, mas também o cordame daquelas frágeis embarcações, eram feitas de fibra de cânhamo, como também é chamada a planta. Aliás, a palavra maconha em português seria um anagrama da palavra cânhamo.

Segundo documento oficial do governo brasileiro (Ministério das Relações Exteriores, 1959):

*“A planta teria sido introduzida em nosso país, a partir de 1549, pelos negros escravos, como alude Pedro Corrêa, e as sementes*

*de cânhamo eram trazidas em bonecas de pano, amarradas nas pontas das tangas” (Pedro Rosado).*

Essa antiga relação pode também ser vista com o que seria a primeira descrição em português dos efeitos da planta, conhecida na época pelo nome de bangüê. De fato, em um livro escrito em 1563 por Garcia da Orta (1891), há um interessante diálogo entre dois personagens. Os trechos copiados a seguir descrevem efeitos tanto de euforia e boa viagem como o bode (má viagem).

*Ruano – “Pois asi he, dizeyme como se faz este banguê, e pera que o tomão, e a que leva?”*

*Orta – “Fazse do pó destas folhas pisadas, e ás vezes da semente; (...) porque embebeda e faz estar fóra de si; e pera o mesmo lhe mesturão no-moscada... e o proveito que disto tirão he estar fora de si, como enlevados sem nenhum cuidado e prazimenteiros, e alguns a rir hum riso parvo; e já ouvi a muitas mulheres que, quando hião ver algum homem, pera estar com choquarerias e graciosas o tomovão. E o que (...) se conta (...) he que os grandes capitães, (...) acostumavão embebedar-se... com este banguê, pera se esquecerem de seus trabalhos, e nam cuidarem, e poderem dormir; (...) E o gram Soltão Badur dizia a Martim Affonso de Sousa, a quem elle muito grande bem queria e lhe descubria seus secretos, que quando de noite queria yr a Portugal e ao Brasil, e á Turquia, e á Arábia, e á Pérsia, não fazia mais que comer um pouco de banguê.”*

*Ruano – “Eu vi hum portuguez choquareiro, (...) e comeo uma talhada ou duas deste letuario, e de noite esteve bebedo gracioso e nas falas em extremo, e no testamento que fazia. E porém era triste no chorar e nas magoas que dizia; (...) mostrava ter tristeza e grande enjoamento, e ás pessoas que o vião ou ouvião provocava o riso, como o faz hum bêbedo saudoso; ... e ter vontade de comer”.*

Em síntese, sabe-se hoje que a maconha não é nativa do Brasil, tendo sido para cá trazida pelos escravos africanos, conforme também atestam dois outros autores brasileiros:

*“Entrou pela mão do vício. Lenitivo das rudezas da servidão, bálsamo da cruciante saudade da terra longínqua onde ficara a liberdade, o negro trouxe consigo, ocultas nos farrapos que lhe envolviam o corpo de ébano, as sementes que frutificariam e propiciariam a continuação do vício” (Dias, 1945).*

*“Provavelmente deve-se aos negros escravos a penetração da diamba no Brasil; prova-o até certo ponto a sua denominação fumo d’Angola” (Lucena, 1934).*

No século XVIII passou a ser preocupação da Coroa portuguesa o cultivo da maconha no Brasil. Mas ao contrário do que poderia se esperar, a Coroa procurava incentivar a cultura da *Cannabis*:

*“Aos 4 de agosto de 1785 o Vice Rei (...) enviava carta ao Capitão General e Governador da Capitania de São Paulo (...) recomendando o plantio de cânhamo por ser de interesse da Metrópole (...) remetia a porto de Santos (...) ‘dezesseis sacas com 39 alqueires’ de semente de maconha...” (Fonseca, 1980).*

Com o passar dos anos o uso não-médico da planta se disseminou entre os negros escravos, atingindo também os índios brasileiros, que passaram inclusive a cultivá-la para uso próprio. Pouco se cuidava então desse uso, dado estar mais restrito às camadas socioeconômicas menos favorecidas, não chamando a atenção da classe dominante branca. Exceção a isso talvez fosse a alegação de que a rainha Carlota Joaquina (esposa do Rei D. João VI), enquanto aqui vivia, teria o hábito de tomar um chá de maconha.

Na segunda metade do século XIX esse quadro começou a se modificar, pois ao Brasil chegaram as notícias dos efeitos hedonísticos da maconha, principalmente após a divulgação dos trabalhos do Prof. Jean Jacques Moreau, da Faculdade de Medicina da Tour, na França, e de vários escritores e poetas do mesmo país.

Mas foi o uso medicinal da planta que teve maior penetração em nosso meio, aceito que foi pela classe médica. Assim descrevia um famoso formulário médico no Brasil, em 1888:

*“Contra a bronchite chronica das crianças (...) fumam-se (cigarrilhas Grimault) na asthma, na tísica laryngea, e em todas (...)*

*Debaixo de sua influência o espírito tem uma tendência às idéias risonhas. Um dos seus efeitos mais ordinários é provocar gargalhadas (...) Mas os indivíduos que fazem uso contínuo do haschich vivem num estado de marasmo e imbecilidade” (Chernoviz, 1888).*

Ao que parece, as cigarrilhas Grimault tiveram vida longa no Brasil, pois ainda em 1905 era publicada em nosso meio a propaganda (Figura 1) indicando-as para “asthma, catarrhos, insomnia, roncadura, flatos”.



Na década de 1930, a maconha continuou a ser citada nos compêndios médicos e catálogos de produtos farmacêuticos. Por exemplo, Araújo e Lucas (1930), enumeram as propriedades terapêuticas do extrato fluido da *Cannabis*:

*“Hypnotico e sedativo de acção variada, já conhecido de Dioscórides e de Plínio, o seu emprego requer cautela, cujo resultado será o bom proveito da valiosa preparação como calmante e anti-spasmódico; a sua má administração dá às vezes em resultados, franco delírio e allucinações. É empregado nas dyspepsias (...), no cancro e úlcera gástrica (...) na insomnia, nevralgias, nas perturbações mentais... dysenteria chronica, asthma, etc.”*



Figura 1: Propaganda dos cigarros Grimault, publicada na **Gazeta Médica de São Paulo** em 1910.

Mas descrever as pesquisas sobre a maconha realizadas no Brasil, ao longo do tempo, é tarefa difícil principalmente porque até meados das décadas de 1950 e 1960 as revistas científicas brasileiras tinham vida efêmera, não eram catalogadas e muitas já não são encontradas nas bibliotecas.

Em levantamento incompleto, o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) catalogou um total de 470 artigos de brasileiros sobre maconha publicados nos séculos XX e XXI, sendo apenas 39 deles até o ano de 1955 e os dois primeiros de 1934 por J. Lucena, respectivamente nos Arquivos da Assistência aos Psicopatas de Pernambuco e na Revista Médica de Pernambuco. Este autor e seus colegas foram provavelmente os mais profícuos pesquisadores do tema naquele período, dando a Pernambuco o merecido destaque, descrevendo os sintomas apresentados pelos usuários da maconha (títulos dos trabalhos: “Maconhismo e alucinações”; “Os fumadores de maconha em Pernambuco”;

“Maconhismo crônico e psicoses”; “Alguns dados sobre fumadores de maconha” etc.) publicados naquelas revistas e também na Revista Neurobiologia.

Por outro lado, foi na década de 1930 que a repressão ao uso da maconha ganhou força no Brasil. Possivelmente essa intensificação das medidas policiais surgiu, pelo menos em parte, devido à postura do delegado brasileiro na II Conferência Internacional do Ópio realizada em 1924, em Genebra, pela antiga Liga das Nações. Constava da agenda dessa conferência discussão apenas sobre ópio e a coca. E, obviamente, os delegados dos mais de 40 países participantes não estavam preparados para discutir a maconha. No entanto o nosso representante esforçou-se, junto com o delegado egípcio, para incluí-la também:

*“...and the Brazilian representative, Dr. Pernambuco, described it as “more dangerous than opium” (v. 2, p. 297). Again, no one challenged these statements, possibly because both were speaking on behalf of countries where haschich use was endemic (in Brazil under the name of diamba)” (Kendell, 2003).*

Essa participação do Brasil na condenação da maconha é confirmada em uma publicação científica brasileira (Lucena, 1934):

*“... já dispomos de legislação penal referente aos contraventores, consumidores ou contrabandistas do tóxico. Aludimos à Lei nº 4.296 de 06 de Julho de 1921 que menciona o haschich. No Congresso do ópio, da Liga das Nações Pernambuco Filho e Gutozzo conseguiram a proibição da venda de maconha (grifo nosso). Partindo daí, deve-se começar por dar cumprimento aos dispositivos do referido Decreto nos casos especiais dos fumadores e contrabandistas de maconha.”*

Entretanto essa opinião emitida em 1924 pelo Dr. Pernambuco em Genebra é de muito estranhar, pois, de acordo com documento oficial do governo brasileiro (Ministério de Relações Exteriores, 1959), esse médico:

*“Ora, como acentuam Pernambuco Filho e Heitor Peres, entre outros, essa dependência de ordem física nunca se verifica nos indivíduos que se servem da maconha. Em centenas de observações clínicas, desde 1915, não há uma só referência de morte em pessoas submetida à privação do elemento intoxicante, no caso a resina canábica. No canabismo não se registra a tremenda e clássica crise de falta, acesso de privação (sevrage), tão bem descrita nos viciados pela morfina, pela heroína e outros entorpecentes, fator este indispensável na definição*

*oficial da OMS para que uma droga seja considerada e tida como toxicomanógena”.*

O início dessa fase repressiva no Brasil, na década de 1930, atingiu vários estados (Mamede, 1945):

*“De poucos anos a essa parte, ativam-se providências no sentido de uma luta sem tréguas contra os fumadores de maconha. No Rio de Janeiro, em Pernambuco, Maranhão, Piauí, Alagoas e mais recentemente Bahia, a repressão se vem fazendo, cada vez mais enérgica e poderá permitir crer-se no extermínio completo do vício.*

*No Rio, em 1933, registravam-se as primeiras prisões em consequência do comércio clandestino da maconha.*

*Em 1940, a Polícia Bahiana (...) detia alguns indivíduos que se davam ao comércio ambulante (...) como sendo maconha.*

*Mais recentemente, com permanência entre nós de tropas da marinha norte-americana, surgiram alguns de nossos remanescentes viciados e procuraram (...) colher lucros (...) explorando este suposto meio de esquecimento dos horrores da guerra ou o lenitivo da saudade dos entes queridos. A ação serena (...) altamente eficiente dos homens do Shore Patrol fez ruir os intentos criminosos.”*

*“A proibição total do plantio, cultura, colheita e exploração por particulares da maconha, em todo território nacional, ocorreu em 25/11/1938 pelo Decreto-Lei nº 891 do Governo Federal. (Fonseca, 1980)”*

Em 1956, o Ministério da Saúde, por meio do Serviço Nacional de Educação Sanitária e da Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes, organizou o que possivelmente foi a primeira reunião nacional sobre a maconha, publicando um alentado Anais a respeito. Vinte e oito artigos estão presentes nesta publicação. Todos descrevem e comentam efeitos da maconha em usuários, sem maiores detalhes de metodologia ou resultados de pesquisa experimental. Os autores, de vários Estados do país, revelam até pelos títulos de suas contribuições uma postura mundial comum àquele período: condenação pura e simples da maconha como se fosse uma droga diabólica “Os fumadores de maconha: efeitos e males do vício”; “Sobre o vício da maconha”; “Vício da diamba”; “O cânhamo ou diamba e seu poder intoxicante”; “Os perigos sociais da maconha”; “Aspectos do maconhismo em Sergipe”; “Diambismo ou maconhismo: vício assassino”; “A ação tóxica da maconha produzida no Brasil”; “Estudo dos distúrbios nervosos produzidos pela maconha”, entre outros.

A Lei nº 6.368, de 1976, que legisla sobre o assunto, prevê pena de prisão para a pessoa que tenha em poder qualquer quantidade de maconha, mesmo que para uso pessoal.

A partir da década de 60, a situação começou a modificar-se com os estudos pioneiros de José Ribeiro do Valle na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Este procurou, por meio de experimentação animal, quantificar os efeitos de extratos da planta e contou com a colaboração da S. Agurell, da Suécia, e B. Holmstedt, da Suíça.

Valle ao mesmo tempo acolheu vários jovens brasileiros que passaram a se interessar pelo estudo da planta. Nascia assim o principal e duradouro grupo de pesquisa sobre a maconha, que tem continuidade até o presente graças aos “filhos, netos e bisnetos” de Valle. Eu tive a honra de ser um dos “filhos”, gestado no Departamento de Farmacologia e Bioquímica da Escola Paulista de Medicina. Estimulado pelo meu “pai científico”, estagiei por quatro anos nos Estados Unidos para aprender “técnicas de psicologia experimental”, seguindo a sua orientação. Fundou-se então o Setor de Psicofarmacologia e, em seguida, o Departamento de Psicobiologia, em 1973, que passei a dirigir, concentrando as atividades em pesquisas com animais e alguns trabalhos clínicos experimentais com voluntários não-usuários de maconha. Durante os próximos 30 anos foram publicados 57 trabalhos, 42 dos quais em revistas internacionais como **Psychopharmacology; European Journal Pharmacology; Journal of Pharmacy and Pharmacology; Pharmacology; Biochemistry and Behavior; British Journal of Pharmacology;** entre outras. Trabalhando em colaboração com grupos de química de Israel (R. Mechoulam) e da Alemanha (F. Korte), demonstramos então em animais que extratos de maconha,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), canabidiol e vários outros fitocannabinóides induziam tolerância que não era cruzada com LSD-25 e mescalina; que o estresse ambiental potencializava certos efeitos da maconha e que tinham marcante efeito hipnótico e anticonvulsivante. Foi também demonstrado que o teor de  $\Delta^9$ -THC não explicava todos os efeitos da planta dada uma ação moduladora do canabidiol sobre o  $\Delta^9$ -THC. Estes trabalhos trouxeram amplo reconhecimento internacional ao Departamento de Psicobiologia, ao ponto de recebermos naquela época em estágio ou ano sabático vários cientistas de países como Uruguai (J. Monti), Argentina (I. Izquierdo), Grécia (H. Savaki) e Estados Unidos da América (R. Musty, P. Consroe e Charles R. Schuster).

Ao mesmo tempo, vários jovens brasileiros fizeram estágios ou pós-graduação no Departamento de Psicobiologia. Entre estes “netos do Valle”: A. W. Zuardi, R. Takahashi e I. Karniol, que retornaram aos seus locais de origem e estabeleceram produtivos grupos de pesquisa, notadamente no Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto.

Em 1984 foram publicados os dois últimos trabalhos, de revisão do Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, sendo que um deles permaneceu como um dos dez mais acessados (hotest papers) da revista **Toxicon**.

Os “netos do Valle”, principalmente A. W. Zuardi, continuam até o presente as pesquisas com canabinóides, notadamente o canabidiol. Tanto assim é que em uma recente revisão são citados vários trabalhos do grupo de Ribeirão Preto demonstrando que este princípio ativo da *Cannabis sativa* L possui atividade ansiolítica, antipsicótica e efeitos sobre doenças motoras.

Na realidade, o grupo de Ribeirão Preto liberado por Zuardi e contando com alguns de seus ex-estagiários (“os bisnetos do Valle”), em suas respectivas Universidades de origem, apresenta-se hoje como o mais importante grupo de pesquisa em canabinóides do Brasil. Conforme mencionado, em quase duas dezenas de trabalhos publicados focando a atenção no canabidiol, os autores estudaram seus possíveis efeitos terapêuticos na esquizofrenia, ansiedade, epilepsia e distúrbios motoras como moléstia de Parkinson. Por outro lado, com as recentes descobertas de um sistema canabinoide completo no cérebro de mamífero, inclusive o humano, pode-se antever que “os netos e bisnetos do Valle” continuarão a contribuir com importantes pesquisas sobre este tema.

Por outro lado, houve avanços e retrocessos no que diz respeito à posição da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP em relação ao status que a maconha deveria ter na nossa sociedade do ponto de vista político/legislativo/ideológico.

Assim, em 1987, em uma clara postura progressista, a ABP faz um editorial em que comenta o assunto (A dupla penalização do usuário de drogas ou duas vezes vítima. **Revista ABP/APAL**, 1987):

*“Ninguém como os psiquiatras conhece melhor a miséria humana que acomete os drogados. Eles são mais vítimas do sistema de produção e tráfico – e de si mesmos – que delinqüentes. Neste sentido, julgamos oportuno trazer à discussão, sob a égide deste momento, constituinte, este polêmico tema que tem desencadeado tão graves conseqüências.*

*O problema das drogas em nosso país tem sofrido um julgamento apaixonado, permeado por atitudes moralistas e um tratamento policial.*

*O próprio tratamento compulsório dos dependentes de drogas mostra baixa eficácia, quando não absoluta inutilidade, e serve muitas vezes de artifício para beneficiar apenas os mais abastados. Ressalta-se que a particular questão do tratamento e da recuperação dos drogados deve estar integrada à rede de cuidados gerais à saúde e ao bem-estar social.*

*Por outro lado, há que se propor uma melhor definição do que seja tráfico, de modo a excluir a circulação não-lucrativa e incluir mandantes e financiadores, aplicando a estes penas de prisão mais*

*severas e medidas que compreenderiam também o confisco de bens pessoais.*

*Finalmente, deve-se considerar com seriedade a necessidade de se promover a descriminalização do uso da maconha, estipulando a quantidade considerada porte, sem promover a liberação da droga. Esta medida ampliaria as possibilidades de recuperação do usuário, isolando-o do traficante e evitando sua dupla penalização: a pena social de ser um drogado e a pena legal por ser um drogado, esta última muitas vezes mais danosa que a primeira.”*

Para terminar, aguarda-se o posicionamento da ABP e das várias outras sociedades: SBPC, AMB, ABRAMD a serem apresentados na presente reunião; de fato muitos dados científicos foram descritos nos últimos 10-15 anos, o que faz supor que uma postura mais receptiva sobre a *Cannabis* medicinal possa ser adotada.

## Referências

Araújo S, Lucas V. Catalogo de extractos fluidos. Rio de Janeiro: Silva Araujo & Cia. Ltda, 1930.

Carlini E. A, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA. I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil – 2001. São Paulo: CEBRID, 2002.

Carlini E. A. A história da maconha no Brasil. J. Bras Psiquiatr, 55(4): 314-317, 2006.

Carlini E. A. Pesquisas com a maconha no Brasil. Revista Brasileira de Psiquiatria 32, supl I, S3-S4, 2010.

Chernoviz PLN. Formulário e guia médico. 13a edição devidamente argumentada e posta a par da Sciencia. Paris: Livraria de A. Roger & F. Chernoviz, 1888.

Dias A. Algumas plantas e fibras têxteis indígenas e alienígenas. Bahia, 1927. Apud: Mamede EB. Maconha: ópio do pobre. Neurobiologia, 8: 71-93, 1945. Editorial. J Bras Psiquiatr, 29(6): 355-8, 1980.

Fonseca G. A maconha, a cocaína e o ópio em outros tempos. Arq Polic Civ, 34: 133-45, 1980.

Galduróz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras, 2004. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2005.

Kendell R. *Cannabis* condemned: the prescription of Indian hemp. Addiction, 98: 143-51, 2003.

Lucena, J. Os fumadores de maconha em Pernambuco. Arq Assist Psicopatas, 4: 55-96, 1934.

Mamede EB. Maconha: ópio do pobre. *Neurobiologia*, 8: 71-93, 1945.

Ministério das Relações Exteriores – Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes. *Canabis brasileira (pequenas anotações)* – Publicação no 1. Rio de Janeiro: Eds. Batista de Souza & Cia.,1959.

Noto AR, Moura YG, Nappo S, Galduróz JCF, Carlini EA. Internações por transtornos mentais e de comportamento decorrentes de substâncias psicoativas: um estudo epidemiológico nacional do período de 1988 a 1999. *J Bras Psiquiatr*, 51: 113-21, 2002.

Noto AR, Nappo SA, Galduróz JCF, Mattei R, Carlini EA. IV Levantamento sobre o uso de drogas entre meninos e meninas em situação de rua – 1997. São Paulo: CEBRID, Departamento de Psicobiologia, UNIFESP, 1998.

Orta G. *Coloquios dos simples e drogas da Índia*. Lisboa: Academia Real das Ciencias de Lisboa/Imprensa Nacional, 1891.

# Therapeutic Uses of *Cannabis*: Lessons of the Past, Design for the Future

Ethan Russo, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>20402 81<sup>st</sup> Avenue SW, Vashon Island, WA 98070 USA

<sup>2</sup>Senior Medical Advisor, GW Pharmaceuticals, Porton Down  
Science Park, Salisbury SP4 0JQ, United Kingdom  
erusso@gwpharm.com

## Abstract

*Cannabis* is an ancient medicine with a truly remarkable array of associated therapeutic claims from cultures around the world. From the East, the Chinese reported benefits for arthritis and analgesia. The long-term usages of *Cannabis* in India as a mood modulator and appetite stimulant, among other effects, were first reported to the West in Portuguese by da Orta in 1563. These reported uses of *Cannabis* from strains predominant in tetrahydrocannabinol, can now be compared and contrasted with claims of the Renaissance herbalists, who reported on the wound healing and tumor reducing effects of European hemp, predominant in cannabidiol. To a large degree, these historical claims have been supported by modern laboratory experiments and even human clinical trials. As such, the wisdom of the past provides a blueprint toward modern therapies. The elucidation of the endocannabinoid system, and non-receptor effects of cannabinoids on inflammation, and other physiological derangements demonstrate the rationale for further research and pharmaceutical development for new therapies for chronic pain, spasticity, seizures, nausea, anorexia, cancer in both its primary and secondary afflictions, and even the recalcitrant problems of infectious disease.

Practical problems remain. *Cannabis* is mired in controversy, and the path toward its development as medicine requires that numerous difficult issues be addressed. A *Cannabis*-based medicine, as for any prescription pharmaceutical, must be standardized so that it is of consistent uniform potency, quality and composition. It also must be provided in a form that allows delivery to the patient in a predictable and reproducible manner with clear clinical benefits and lowest risk of adverse events including intoxication, dependency, or pulmonary sequelae. *Cannabis*-based medicines must earn the trust of physicians to prescribe them, pharmacists to distribute them, and the public to accept their positive risk-benefit



ratio. A *Cannabis* medicine (or other botanical) that is properly conceived and developed can certainly be approved by national regulatory bodies including the US Food and Drug Administration without contravening United Nations treaty obligations.

The ancient *Cannabis* wisdom cannot stand alone as proof of concept, but it certainly may inform modern medicine by pointing the way toward necessary randomized controlled clinical trials that provide the opportunity to fulfill modern requirements of safety and efficacy.

**Keywords:** *Cannabis*, cannabinoids, medical marijuana, medical history, ethnobotany, genetics, tetrahydrocannabinol, cannabidiol

## Usos Terapêuticos da *Cannabis*: Lições do Passado, Projeto para o Futuro

*Ethan Russo*

### Resumo

A *Cannabis* é um medicamento antigo, com uma vasta gama de usos terapêuticos alegados por várias culturas em todo o mundo. No oriente, os chineses relatam analgesia e benefícios no tratamento de artrite. Na Índia, o uso a longo prazo de *Cannabis* como modulador de humor e estimulante de apetite, entre outros usos, foi relatado pela primeira vez para o ocidente por Orta em 1563. Esses usos da *Cannabis*, a partir de cepas predominantes em tetrahydrocannabinol, agora podem ser comparados e contrastados com as afirmações dos herbalistas renascentistas, que relataram os efeitos na cicatrização de feridas e tumores pelo do cânhamo da Europa, rico em canabidiol. Em grande medida, estas reivindicações históricas têm sido apoiadas por experimentos em modernos laboratórios e até mesmo em ensaios clínicos com humanos. Como tal, a sabedoria do passado fornece um modelo para terapias modernas. A elucidação do sistema endocanabinóide, e os efeitos dos canabinóides não mediados por receptores, não somente sobre a inflamação e outros distúrbios fisiológicos, justificam a pesquisa e desenvolvimento farmacêutico de novas terapias para dor crônica, espasticidade, convulsões, náuseas, anorexia, câncer, e até mesmo os problemas crônicos de doenças infecciosas.

Os problemas práticos permanecem. A *Cannabis* é polêmica, e o caminho para seu desenvolvimento como um medicamento requer inúmeras questões difíceis

de serem abordadas. Um medicamento à base de *Cannabis*, assim como toda a formulação farmacêutica, deve ser padronizado para que seja de potência uniforme, de acordo com a qualidade e composição. Também devem ser fornecidos em uma forma farmacêutica que permita a administração ao paciente de uma maneira previsível, reproduzível e com claros benefícios clínicos e poucos riscos de efeitos adversos, incluindo a intoxicação, a dependência ou seqüelas pulmonares. Medicamentos à base de *Cannabis* devem ganhar a confiança dos médicos para que venham a receitá-los, dos farmacêuticos e do público, para que aceitem a relação risco-benefício positiva. A *Cannabis* (ou outra planta), que é apropriadamente concebida e desenvolvida pode certamente ser aprovada por uma agência regulatória nacional, incluindo a Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, sem violar as obrigações com os tratados das Nações Unidas.

A sabedoria antiga sobre a *Cannabis* não pode ser aceita sem restrições, mas certamente poderá servir de orientação para a medicina moderna, na escolha dos caminhos que permitam cumprir os requisitos modernos de segurança e eficácia.

**Palavras chave:** *Cannabis*, canabinóides, maconha medicinal, história da medicina, etnobotânica, genética, tetrahydrocannabinol, canabidiol.

## Introduction

Humans have utilized *Cannabis* products throughout recorded history and beyond. Its biochemical diversity is likely unrivaled with respect to its extensive complement of bioactive compounds and their potential medical applications.

Phytocannabinoids<sup>(1)</sup> are unique to *Cannabis*, and number some 66-odd molecules<sup>(2)</sup>. Tetrahydrocannabinol (THC) is the predominant psychoactive cannabinoid, and has partial agonist activity at cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. Other phytocannabinoids have their own unique attributes<sup>(3, 4)</sup>.

While prior historical surveys have appeared from this author pertaining to various medical issues<sup>(5-13)</sup>, the focus here will be on correlations to modern scientific investigations of therapeutic application of *Cannabis* and suggestions for how its botanical preparations may be developed for pharmaceutical usage.

*Cannabis* is a unique dioecious annual plant in the *Cannabaceae* family. The name *Cannabis sativa*, or “cultivated *Cannabis*,” was employed by Fuchs in his herbal of 1542<sup>(14)</sup>, pre-dating the assignation of Linneaus in his *Species Plantarum*<sup>(15)</sup> by some 211 years. Soon Lamarck described *Cannabis indica*, a short, psychoactive species from India, as morphologically distinct<sup>(16)</sup>. A single species concept has also been championed<sup>(17, 18)</sup>. A multi-species concept was advanced by Schultes<sup>(19)</sup>

and Anderson<sup>(20)</sup> based on morphology with three putative species, *Cannabis sativa* L. (tall, branched plants for fiber, seed or psychoactive use), *Cannabis indica* Lam. (short, broad-leaved plants from Afghanistan with equal complements of THC and CBD utilized to produce hashish), and *Cannabis ruderalis* Jan. (short, unbranched “roadside” plants usually weak in cannabinoids). The multi-species concept has recently gained credibility based on systematic chemotaxonomic work<sup>(21)</sup>. A geographic map based on the results depicted an epicenter of origin for *C. sativa* in current Kazakhstan, and one for *C. indica* in the Western Himalayas.

Phytocannabinoids are produced in *Cannabis* by glandular trichomes as carboxylic acids from geranyl pyrophosphate and olivetol precursors to yield cannabigerolic acid (CBGA). In “drug strains,” the enzyme tetrahydrocannabinolic acid synthase catalyzes the conversion of CBGA to THCA (the precursor of THC, which forms by decarboxylation of THCA under heat or storage) with highest yields in plants homozygous for the co-dominant  $B_r$  allele. Other strains produce cannabidiol (CBD) via the  $B_D$  allele (also co-dominant), or cannabichromene (CBC) via the recessive  $B_c$  allele<sup>(22)</sup>. Certain *Cannabis* strains are capable of utilizing 4-carboxy-5-propyl-resorcinol to form the propyl phytocannabinoids: cannabigvarin (CBGV), tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabidivarin (CBDV) and cannabichromivarin (CBCV) after decarboxylation. These variants may be of considerable pharmaceutical importance (*vide infra*), as THCV was recently demonstrated to be a potent antagonist at  $CB_1$ <sup>(23)</sup>.

Three forms of herbal *Cannabis* are known by the Indian names: *bhanga* (a seeded mixture of *Cannabis* flowers, leaves and stems, known as “grass” in the USA and *maconha* in Brazil), *ganja* (seedless unfertilized female flowering tops, termed *sinsemilla*, “without seed,” in North America), and *charas* (more commonly known as *hashish* in Arabic, a collection of *Cannabis* resin via hand rubbing or sifting of trichomes from the *Cannabis* flowers)<sup>(13)</sup>. Selective breeding in *Cannabis* drug strains has favored more intoxicating strains, especially in the last generation of controlled indoor cultivation. *Cannabis* fields in Morocco and Afghanistan in the past would tend to yield equal proportions of THC and CBD in pooled samples. However, cannabidiol has become virtually absent from North American<sup>(24)</sup> and European drug strains<sup>(25, 26)</sup>, due to selective breeding for THC. This absence of CBD in black market *Cannabis* has implications for medical efficacy and tolerability<sup>(27-29)</sup>.

Recreational *Cannabis* is most often smoked, which while producing rapid onset of psychoactive effects, also presents risks of pulmonary irritation<sup>(30)</sup>. Smoking is also a relatively inefficient delivery system, with up to 70% destruction of THC via pyrolysis<sup>(31)</sup> and additional losses through sidestream smoke with bioavailability of only 10-27%<sup>(32)</sup>. Modern vaporizers are popular, but do not eliminate polyaromatic hydrocarbons<sup>(33)</sup>, and still are relatively inefficient in preservation

of available THC due to incomplete decarboxylation of THCA and loss through exhalation, and resultant bioavailability estimated at about 30%<sup>(34)</sup>.

Oral application of *Cannabis* is hampered by delayed onset of activity for one-two hours or more and the need for a fatty carrier or tincture<sup>(35)</sup>. Pharmaceutical forms of cannabinoid administration including oromucosal *Cannabis* extracts<sup>(27, 36)</sup> are further considered subsequently.

The identification, isolation and synthesis of THC was not achieved until 1964<sup>(37)</sup>. It was only after this juncture, and the discovery of the cannabinoid receptors in 1988<sup>(38)</sup>, and the endocannabinoid, anandamide, in 1992<sup>(39)</sup> that the scientific foundation was uncovered, allowing re-emergence of *Cannabis* as a modern medicine. Currently, there are three recognized types of cannabinoids, the phytocannabinoids<sup>(1)</sup> derived from *Cannabis*, synthetic cannabinoids (e.g., ajulemic acid and nabilone) based upon THC or alternative structures, and endogenous or endocannabinoids that are natural chemicals such as anandamide (AEA) and 2-arachidonylglycerol (2-AG) found in animals whose basic functions are “relax, eat, sleep, forget and protect”<sup>(40)</sup>. The endocannabinoid system (ECS) encompasses the endocannabinoids themselves, their biosynthetic and catabolic enzymes, and their corresponding receptors<sup>(41)</sup>. There are currently two well defined cannabinoid receptors with additional candidates. CB<sub>1</sub>, a 7-membrane G-protein-coupled receptor inhibiting cyclic AMP release, identified in 1988<sup>(38)</sup>, is the primary neuromodulatory receptor accounting for psychopharmacological effects of THC and most of its analgesic effects. CB<sub>1</sub> is produced on demand in post-synaptic cells and then acts in an inhibitory manner on neurotransmitter release in the pre-synaptic neurons. CB<sub>2</sub> was identified in 1992, and while primarily a peripheral immunomodulatory receptor, it also has important effects on pain. THC is a weak partial agonist at both CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. Two thorough reviews of neuropathic mechanisms of cannabinoid analgesia have recently been published<sup>(42, 43)</sup>. The ECS is active throughout the CNS and PNS in modulating pain. The ECS displays tonic activity in the CNS in pain control<sup>(44)</sup>, and is operative in such key integrative pain centers as the periaqueductal grey matter<sup>(45, 46)</sup>, the ventroposterolateral nucleus of the thalamus<sup>(47)</sup>, in stress induced analgesia<sup>(48)</sup>, and in the spinal cord via NMDA mechanisms<sup>(49, 50)</sup>, and such pain-related phenomena as wind-up<sup>(51)</sup>, and allodynia.

Both THC and CBD are potent anti-inflammatory antioxidants with activity exceeding that of Vitamins C and E<sup>(52)</sup>. THC inhibits prostaglandin E-2 synthesis<sup>(53)</sup>, and stimulates lipooxygenase<sup>(54)</sup>. Neither THC nor CBD affect COX-1 or -2 at relevant pharmacological dosages<sup>(55)</sup>. While THC is inactive at vanilloid receptors, CBD, like AEA and capsaicin, is a TRPV<sub>1</sub> agonist. Additionally, CBD inhibits the activity of fatty acid amidohydrolase (FAAH), AEA's hydrolytic enzyme. CBD additionally inhibits AEA reuptake<sup>(56)</sup>. Via these mechanisms CBD serves as an endocannabinoid modulator<sup>(28)</sup>.

CBD also inhibits hepatic metabolism of THC to 11-hydroxy-THC, which is possibly more psychoactive, and prolongs its half-life, seemingly reducing its psychoactivity and attenuating attendant anxiety and tachycardia<sup>(28)</sup>. CBD inhibits tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in a rodent model of rheumatoid arthritis<sup>(57)</sup>. CBD enhances adenosine receptor A2A signaling via inhibition of the adenosine transporter<sup>(58)</sup>.

## History of Medicinal *Cannabis*

Nunn<sup>(59)</sup> cited six supporting experts that *Cannabis* was employed medicinally in Ancient Egypt<sup>(60-64)</sup>(p. 156): “It does not appear very often in the medical papyri, but it was administered by mouth, rectum, vagina, bandaged to the skin, applied to the eyes and by fumigation.” *Cannabis* as a wash for the eyes is cited in Papyrus Ramesseum III, A 26, circa 1700 BCE suggesting possible parallels to modern use of *Cannabis* in glaucoma treatment<sup>(65, 66)</sup>, or for anti-inflammatory effects. A different passage reads (E 821, Ebers Papyrus 821, 1550 BCE)<sup>(63)(p. 209)</sup>, “Another (to cool the uterus and eliminate its heat): *[m]m-t*; ground in honey; introduced into her vagina (*iwf*). This is a contraction.” This was thought to describe an obstetrical aid (*vide infra*). It has parallels to therapeutic applications of *Cannabis* as a vaginal suppository in the 19<sup>th</sup> century to treat gynecological disorders and migraine<sup>(67)</sup>.

The *Fayyum Medical Book*<sup>(68)</sup>, dating to the second half of the 2<sup>nd</sup> century CE cited *Cannabis* in curing of “*ryty*-tumours” consisting of sores, swellings, abscesses and tumors, as well as those pertaining to fevers and diseases of the ear. This parallels claims of Marcandier<sup>(69)</sup> in France in 1758 that *Cannabis* leaves (presumably due to CBD) could treat tumors. In 1975, Munson reported positive effects of THC and cannabinol on lung cancer tumors<sup>(70)</sup>. Subsequently, it has been established that many phytocannabinoids are active cytotoxics in a variety of cancer cell lines<sup>(71, 72)</sup>.

Since phytocannabinoids work through a variety of receptor and non-receptor mechanisms, often promote apoptosis in malignant cells while being cytoprotective on normal cells, inhibit angiogenesis and tumor cell migration<sup>(73)</sup>, they represent very promising candidates for less toxic chemotherapy agents.

Eventually, Egyptian medicine became Islamic medicine<sup>(74, 75)</sup>. In the 9<sup>th</sup> century CE, Ibn al-Baytar (al- Dimashqi) noted the ability of *Cannabis* to soothe neuropathic pain, an indication that has seen modern proof in modern clinical trials<sup>(76, 77)</sup>.

In Thompson’s analysis of archeological evidence from Mesopotamia<sup>(78)</sup>, *Cannabis* was known as *azallû* in Akkadian or Ancient Assyrian, and A.ZAL.LA in Sumerian with about 30 citations from clay tablets<sup>(79)</sup>. Descriptions suggest that it could be psychoactive, was used in fabric, was administered as a fumigant, insecticide, orally, cutaneously, and as an enema. It was pounded and strained (as

hashish), and its seed, stem, leaf and flower were all utilized. Recognizable indications included: love potent, impotence, neuralgia, tonic, renal calculi, pulmonary congestion, possible spasticity, depression, and anxiety. The recent identification of “hand of ghost” as nocturnal epilepsy<sup>(80)</sup> is intriguing, as *Cannabis* has anticonvulsant effects mediated by cannabidiol<sup>(81)</sup>, tetrahydrocannabinol<sup>(82)</sup>, and THC<sup>(83)</sup>. The ability of an insufflated *Cannabis* preparation to treat seizures was also observed by al-Mayusi in the 10<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> centuries<sup>(75)</sup>.

An Assyrian clay tablet listing A.ZAL.LA/*azallû* synonyms, was translated as indicating it was “for or against panic” (Irving Finkel, British Museum, 2003, personal communication), suggesting biphasic effects of cannabinoids on many symptoms. This could be an early insight into emotional modulation by the endocannabinoid system, such as that which demonstrates that aversive memories are under endocannabinoid control<sup>(84)</sup>.

Benetowa proposed *Cannabis* use the ancient Holy Land<sup>(85, 86)</sup>. A Biblical passage citing *kaneh bosem* is translated by Alter as “aromatic cane”<sup>(87)</sup> (Exodus 30:22-25, pp. 487-488). The Talmudic and modern Hebrew word for hemp, *kanabos*, is similar. Physical evidence in Israel has been discovered<sup>(88)</sup>. In a burial tomb, the skeleton of a 14 year old girl was found along with 4<sup>th</sup> century CE coins. In her pelvic area was the skeleton of a term fetus, of a size to that would disallow a successful vaginal delivery. In her abdominal area, gray carbonized material was collected that yielded analytical evidence of  $\Delta^8$ -THC. It was thought that the *Cannabis* had been burned at an unsuccessful attempt at delivery of the fetus, perhaps paralleling the ancient Egyptian usage. This compares to early 20<sup>th</sup> century usage of *Cannabis* as an aid to childbirth<sup>(89)</sup>.

Physical evidence of ancient *Cannabis* usage has also been reported from the Yanghai Tombs in the Turpan District of the Xinjiang-Uighur Autonomous Region in China<sup>(90)</sup>. A 790 g cache of *Cannabis* radiocarbon dated as 2700 years old was found in the tomb of a Caucasoid male, dressed as a shaman. This material was unusually well preserved in the dry, cold, alkaline environment such that gross and scanning electron microscopic features including glandular trichomes were preserved, along with biochemical retention of THC metabolites and THCA synthase<sup>(91)</sup>.

In China, hemp fiber usage dates back perhaps 12,000 years<sup>(92-94)</sup>, and *Cannabis* seed was one of the staple grains. The pictographic representation of *Cannabis* or *ma*, is easily recognizable as stalks of hemp hanging inverted in a shed to dry. While oral tradition dictates that the Emperor Shen-Nung prescribed *Cannabis* in the 28<sup>th</sup> century BCE, this was not transcribed until the 2<sup>nd</sup> century CE in the *Shen Nung Pen Tshao Ching* wherein a neuroprotective effect was suggested<sup>(95)</sup> (p. 148) that, “Protracted taking may make one fat, strong, and never senile.” The Indian treatise, *Anandakanda*, circa 1200 CE suggested strong neuroprotective effects of *Cannabis* as part of a rigorous medical, religious and ritualistic regimen<sup>(13)</sup>, as

translated<sup>(96)</sup> (p. 246), “it is claimed that the man lives 300 years free from any disease and sign of old age.” Centuries later in England, Reynolds wrote of using *Cannabis indica* to treat and seemingly arrest progressive dementia<sup>(97)</sup>. Modern research supports benefit of THC in agitation of senile dementia (Volicer et al. 1997)<sup>(98)</sup>, but better results might accrue with the additional anti-inflammatory and neuroprotective activity of CBD<sup>(52)</sup>. Subsequent research has provided more compelling evidence of cannabinoid benefit in preventing microglial activation<sup>(99)</sup>, amyloid deposition<sup>(100)</sup> and possible benefits on memory due to anticholinesterase effects<sup>(101)</sup>.

In the 2<sup>nd</sup> century China, *Cannabis* was reported as a surgical anesthetic when mixed with wine<sup>(102)</sup>. Subsequently, treatment of pain by *Cannabis* has become one of its most frequent indications, in examples from Brazilian folk usage as tea for colic and rheumatism and applied for toothache<sup>(103)</sup>. Modern evidence supports the former claims for efficacy against pain<sup>(104,105)</sup>. For a review of randomized clinical trials of cannabinoid agents for pain, see<sup>(106)</sup>.

### **Miscellaneous Medicinal *Cannabis* Reports**

In the 9<sup>th</sup> century, the Persian physician Sabur ibn Sahl cited use of *Cannabis* in his dispensatorium, *Al-Aqrabadhin Al-Saghir*, the earliest known compendium of pharmacology in Arabic<sup>(107)</sup>. Lozano’s translation (personal communication, 2000), indicates that ibn Sahl described a compound mixture of herbs including juice extracted from *Cannabis* flowers and seeds utilized via instillation in the nostril to treat migraine, aching pains including those of uterine origin and to prevent miscarriage. This likely represents a first mention of *Cannabis* for migraine<sup>(7)</sup>, and a sensible parenteral form of administration. It also highlights the biphasic nature of cannabinoid effects, such that early over-exposure may prevent pregnancy<sup>(108)</sup>, while later cannabinoid effects may preserve it<sup>(8)</sup>.

In the 9<sup>th</sup> century, al-Kindi’s passage on *Cannabis* may be the first report of its muscle relaxant properties<sup>(109)</sup> (p. 196-197). Galen says that hasheesh, which is called “the trembling,” eases the muscles of the limbs and what flows, and he says, “It also produces senseless talk.”

Subsequently, O’Shaughnessy noted efficacy of *Cannabis* extracts to produce survival in tetanus in India in 1839<sup>(110)</sup>, from whence its utilization as a muscle relaxant and antispasmodic in Britain and North America spread rapidly. Spasticity in multiple sclerosis and other diseases remains a difficult treatment challenge. It was recently demonstrated that spasticity is under tonic control of the endocannabinoid system: CB<sub>1</sub> agonists including THC ameliorate spasticity, while antagonists, such as SR141716A exacerbate it<sup>(111)</sup>. CB<sub>1</sub> receptors are densely

represented in cortical and basal ganglia and cerebellar areas subserving motor control<sup>(112)</sup>. Endocannabinoid functions are also prominent in interneurons of the spinal cord<sup>(113)</sup>, and neocortex<sup>(114)</sup> that may relate to pathophysiological mechanisms of spasticity. Clinical work to date has shown considerable benefit of cannabinoid treatment of this disorder<sup>(115-117)</sup> with regulatory approval of Sativex expected imminently in the UK and Spain for treatment of spasticity in MS.

In 1563, Garcia da Orta, a Spanish Jew in service to the Portuguese crown, published the first account of Indian hemp in a modern European language from Goa, India. He noted<sup>(118)</sup> (p. 56), “Those of my servants who took it, unknown to me, said that it made them so as not to feel work, to be very happy, and to have a craving for food.” These observations were supported by observations of improved work capacity in 20<sup>th</sup> century Jamaica<sup>(119)</sup>, while benefit of *Cannabis* preparations in spurring appetite has been exploited in treatment of HIV/AIDS<sup>(120)</sup> and cancer chemotherapy<sup>(121)</sup>. Unknown to da Orta at the time was that this plant also harbored cannabinoids with anorectic effects, such as THCV, that one day might be utilized clinically to allay hunger and treat metabolic syndrome in obese patients<sup>(23, 122)</sup>.

In the 18<sup>th</sup> century in England, Short reported the efficacy of *Cannabis* (presumably with CBD) on nocturnal enuresis<sup>(123)</sup>, presaging subsequent clinical trial success with Sativex in reducing lower urinary tract symptoms in MS<sup>(124)</sup>.

Later in England, Marshall experimented with an extract of *Cannabis indica* dubbed “cannabinol” that he placed in his mouth with a glass rod<sup>(125)</sup>. He noted a local anesthesia, followed in 45 minutes by psychoactive effects, with offset in two and a half hours, and disappearance in three. As effects of oral *Cannabis* are often slower, this may represent the first example of oromucosal administration of a *Cannabis* extract, an approach currently utilized for Sativex in clinical practice<sup>(126, 127)</sup>.

Given all these reports of beneficial therapeutic effects of *Cannabis*, one might wonder why its use fell out of the mainstream pharmacopoeia for some decades. Factors included: 19<sup>th</sup> century extracts were not standardized as to composition or dosing, quality control was impractical and notoriously variable, the “active ingredient” of *Cannabis* was not identified, the biochemical bases of its pharmacology were unknown, smoking and oral administration were both problematic, safety to modern standards was not clearly established, and black market *Cannabis* became THC-predominant with lower therapeutic index.



## Aspects of Regulatory Approval and International Law

Heretofore, many have believed that a complex botanical (plant-based) product could not be approved by the US Food and Drug Administration (FDA), partly due to inherent prejudices in favor of single molecule, synthetic medicines, and because no clear mechanism existed to introduce botanicals into the regulatory process. That situation has changed with the finalization in 2004 of the FDA *Guidance for Industry Botanical Drug Products* monograph<sup>(128)</sup>: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070491.pdf>. This document provides a blueprint by which botanical agents (finished products containing vegetable matter), may be approved as prescription drugs. As botanicals represent combinations of components, particular attention is necessary to product composition, which may be defined through quality control methods including spectroscopic and chromatographic techniques, chemical assays of particular markers (e.g., THC or other phytocannabinoids), biological assays of activity, raw material and process controls in manufacture, and process validation with batch analysis. To qualify for New Drug Application (NDA) approval, a botanical not previously designated “Generally Recognized As Safe” (GRAS) must demonstrate its safety and efficacy in randomized, double-blind and placebo-controlled or dose-response trials. Botanicals must be studied for their pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. Additional long-term animal toxicity studies in two species are likely required, as well as reproductive toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity documentation prior to NDA.

An increasing recognition of the analgesic and palliative potential of *Cannabis* preparations has developed over the past generation. Entire books<sup>23, 24</sup> have been devoted to support this premise. Such reports, however, are considered anecdotal. They, are of no force or effect for regulatory purposes, and do not constitute proof of safety and efficacy sufficient to allow FDA-approval of *Cannabis* or any particular *Cannabis* preparation. Such proof can only be supplied in the form of appropriate RCTs with accompanying safety and standardization documentation.

One *Cannabis*-based preparation that may fulfill these stringent requirements for regulatory approval as a prescription medicine is Sativex® (USAN: nabiximols), developed by GW Pharmaceuticals in the UK. Sativex is a whole-*Cannabis*-based extract delivered as an oromucosal spray that combines a CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> partial agonist (THC) with a cannabinoid system modulator (CBD), minor cannabinoids and terpenoids plus ethanol and propylene glycol excipients and peppermint flavoring<sup>(3, 28)</sup>. It was approved in Canada under a Notice of Compliance with Conditions for central neuropathic pain in multiple sclerosis (2005) and treatment of cancer pain unresponsive to opioids (2007). Sativex is highly standardized and is formulated from two *Cannabis sativa* chemovars predomination

in THC and CBD respectively<sup>(129)</sup>. Each 100 ìL pump-action oromucosal spray of Sativex yields 2.7 mg of THC and 2.5 mg of CBD plus additional components. Pharmacokinetic data are available<sup>(130)</sup>. Sativex effects begin in 15-40 minutes, an interval allowing dose titration. A very favorable adverse event profile has been observed in the development program<sup>(106, 131)</sup>. Most patients stabilize at 8-10 sprays per day after 7-10 days, attaining symptomatic control without undue psychoactive sequelae. Available clinical trials with Sativex have been independently assessed<sup>(126, 127)</sup>. It has been added to optimized drug regimens in subjects with uncontrolled pain in numerous RCTs<sup>(106)</sup>. An Investigational New Drug (IND) application to study Sativex in advanced clinical trials in the USA was approved by the FDA in January 2006 in patients with intractable cancer pain. One RCT of this indication has been published<sup>(132)</sup>, and an additional Phase IIB dose-ranging study yielded successful results:

<http://www.gwpharm.com/Phase%20Ib%20Cancer%20Pain%20Trial%20Data.aspx>

Oromucosal administration may offer advantages, as phytocannabinoids are associated with delayed and sometimes erratic absorption after oral administration. Smoking of *Cannabis* invariably produces rapid spikes in serum THC levels, *Cannabis* smoking produces peak levels of serum THC above 140 ng/ml<sup>(32, 35)</sup>, which while desirable to the recreational user, have no necessity nor advantage for treatment of chronic symptoms<sup>(27)</sup>. In contrast, comparable doses of THC employing oromucosal Sativex produced serum levels below 2 ng/ml with much lower propensity toward psychoactive sequelae<sup>(27, 130)</sup>, with subjective intoxication levels on visual analogue scales that were indistinguishable from placebo, in the single digits out of 100<sup>(116)</sup>. It is clear from Sativex RCTs that psychoactive effects are not necessary to attain successful pain or other symptom control.

Controversy continues as to dangers of *Cannabis*, particularly its drug abuse liability (DAL). *Cannabis* and cannabinoids are currently DEA Schedule I substances and are forbidden in the USA (save for Marinol in Schedule III<sup>(133)</sup> and nabilone in Schedule II). DAL is assessed on the basis of five elements: intoxication, reinforcement, tolerance, withdrawal and dependency plus the drug's overall observed rates of abuse and diversion. Drugs that are smoked or injected are commonly rated as having greater reinforcing properties due to more rapid delivery to the brain<sup>(134)</sup>. Sativex has slower, intermediate onset (15-40 minutes where perceived at all). It is claimed that CBD in Sativex reduces the psychoactivity of THC<sup>(27)</sup>, RCT AE profiles do not indicate euphoria or other possible reinforcing psychoactive sequelae as common problems with its use<sup>(116)</sup>. Similarly, acute THC effects such as tachycardia, hypothermia, orthostatic hypotension, dry mouth, etc. undergo prominent tachyphylaxis with regular usage<sup>(135)</sup>. Despite those observations, Sativex has not demonstrated dose tolerance to its therapeutic benefits on prolonged

administration, and efficacy has been maintained for up to several years in pain conditions without need of increased dosage<sup>(116)</sup>.

The existence or severity of a *Cannabis* withdrawal syndrome remains under debate<sup>(136, 137)</sup>. In contrast to reported withdrawal sequelae in recreational use<sup>(138)</sup>, 24 subjects with MS who volunteered to discontinue Sativex after a year or more suffered no withdrawal symptoms meeting Budney criteria. While symptoms such as pain recurred after some 7-10 days without Sativex, symptom control was rapidly re-attained upon resumption<sup>(116)</sup>.

Finally, no known abuse or diversion incidents have been reported with Sativex to date (May 2010). Formal DAL studies of Sativex vs. Marinol and placebo have been completed and demonstrate lower scores on drug liking and similar measures at comparable doses<sup>(139)</sup>. Sativex will be designated to Schedule IV of the Misuse of Drugs Act in the United Kingdom upon approval.

Cognitive effects of *Cannabis* also remain at issue<sup>(10, 140)</sup>, but less data are available in therapeutic applications. Studies Sativex in neuropathic pain with allodynia have revealed no changes vs. placebo on Sativex in portions of the Halstead-Reitan Battery<sup>(141)</sup>, or in central neuropathic pain in MS<sup>(77)</sup>, where 80% of tests showed no significant differences. In a recent RCT of Sativex vs. placebo in MS patients, no cognitive differences of note were observed<sup>(142)</sup>.

With respect to controversies on the association of *Cannabis* and onset of psychosis<sup>(10)</sup>, an etiological relationship is not supported by epidemiological data<sup>(143-146)</sup>, but may well be affected by dose levels and duration, if pertinent. One may hypothesize that lower serum levels of Sativex combined with anti-psychotic properties of CBD<sup>(29, 147)</sup>, might attenuate such concerns. Few related symptoms have been reported in SAFEX studies of Sativex.

Immune function becomes impaired in experimental animals at cannabinoid doses 50-100 times necessary to produce psychoactive effects<sup>(148)</sup>. In four patients smoking *Cannabis* medicinally for more than 20 years, no changes were evident in leukocyte, CD4 or CD8 cell counts<sup>(140)</sup>. MS patients on long-term Cannador *Cannabis* extract demonstrated no immune changes of note<sup>(149)</sup>, nor were changes evident in subjects smoking *Cannabis* in a brief trial in HIV patients<sup>(120)</sup>. Sativex RCTs have demonstrated no attributed hematological or immune dysfunction at any stage.

No studies have demonstrated significant problems in relation to *Cannabis* affecting driving skills at plasma levels below 5 ng/ml of THC<sup>(150)</sup>. Four oromucosal sprays of Sativex (exceeding the average single dose employed in therapy) produced serum levels well below this threshold<sup>(27)</sup>. As with other cannabinoids in therapy, it is recommended that patients not drive nor use dangerous equipment until accustomed to the effects of the drug.

Various aspects of International Treaty Law with respect to *Cannabis* medicines have been thoroughly reviewed by Mead<sup>(151)</sup>, and their implications may be summarized. International drug control treaties specifically address the control of *Cannabis* extracts. The provisions of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, rather than those of the 1971 Psychotropic Substances Convention, would govern a country's rescheduling of a pharmaceutical product containing a *Cannabis*-based extract. That scheme of control is quite different to those governing a product composed of synthetic THC (dronabinol), as in the latter. However, under either treaty, rescheduling in a specific state can take place without prior international rescheduling, so long as the control provisions of the relevant treaty are satisfied.

Under Article 28, a party must establish a National Agency if, and only if, it permits the cultivation of the *Cannabis* plant for the production of *Cannabis* or *Cannabis* resin. No National Agency is required in order merely to trade in *Cannabis* extracts or tinctures. Such products are subject only to the requirements that apply to other pharmaceutical products, such as opioids. Since Sativex is a preparation of *Cannabis* extracts and not *Cannabis*, no national Agency is required for importation.

Sativex has been imported by 28 countries for either therapeutic use (prescription as an unlicensed medicine) or use in clinical trials. Most of these countries do not have a national agency. If it is desirable to establish a national agency, a party may utilize an existing governmental agency or office. In the UK, the Home Office Drugs Branch serves as the national agency. The Agency may prepare a general Protocol and a specific Memorandum of Understanding with the producer whereby the Agency takes "constructive" (rather than actual) possession of the stocks.

Under the Single Convention, Schedule I contains most drugs that are used in medical practice, and *Cannabis* extracts (including Sativex) and *Cannabis* tinctures are located in this schedule. Schedule IV contains drugs that have no accepted medical use and have a high likelihood of abuse. Crude *Cannabis* (defined as the flowering/fruited tops of the plant) and *Cannabis* resin are placed in Schedule IV. All Schedule I manufacturers, wholesalers, distributors, and importers/exporters must be licensed. Prescriptions are required for dispensing. Drugs must be labeled to show their content, and separate import/export authorizations are required for each shipment.

A nation must limit exclusively to medical and scientific purposes all production, manufacture, export, import, distribution of, trade in, use and possession of these drugs, and provide annual estimates and statistical returns to the INCB.

When *Cannabis*-based medicines are approved by regulatory bodies as pharmaceuticals, the process governed by science, legitimate patients possess prescriptions from their physicians, and products are distributed and dispensed through standard pharmaceutical supply channels. Under these conditions, available clinical trial data are available to physicians, the medicines are standardized by composition and dose, and manufacturers are accountable for quality and safety monitoring.

The historical uses of *Cannabis* provide important insights that modern science should utilize as points of departure for further research. It remains necessary and proper that the ancient clinical claims be validated with corroborating randomized controlled clinical trials that represent the standard for regulatory approval of all medicines to ensure their safety and efficacy<sup>(27)</sup>.

## The Future

The future of *Cannabis*-based medicines is not limited to THC-rich extracts. In coming years, one may anticipate CBD-based preparations for inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis based on TNF- $\alpha$  inhibition<sup>(57, 105)</sup>, tetrahydrocannabivarin (THCV)-based medicines for metabolic syndrome (CB1 antagonism)<sup>(23)</sup> and epilepsy (CB<sub>1</sub>-mediated)<sup>(83)</sup>, cannabidivarin (CBDV) medicines for epilepsy and bone formation<sup>(4)</sup>, cannabigerol (CBG) for prostatic cancer (TRPM8 antagonism)<sup>(152)</sup>, anxiety, or as an antibiotic (against MRSA et al.)<sup>(153)</sup> and even preparations based on  $\Delta^9$ -caryophyllene, a selective cannabinoid terpenoid CB<sub>2</sub> agonist for a variety of painful, inflammatory and immune-mediated conditions<sup>(3, 154)</sup>.

## References

1. Pate D. Chemical ecology of *Cannabis*. Journal of the International Hemp Association. 1994;2:32-7.
2. ElSohly M. Chemical constituents of *Cannabis*. In: Grotenhermen F, Russo EB, editors. *Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Binghamton, NY: Haworth Press; 2002. p. 27-36.
3. McPartland JM, Russo EB. *Cannabis* and *Cannabis* extracts: Greater than the sum of their parts? Journal of *Cannabis* Therapeutics. 2001;1(3-4):103-32.
4. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends Pharmacol Sci. 2009 Oct;30(10):515-27.
5. Russo EB. History of *Cannabis* as medicine. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press; 2004. p. 1-16.
6. Russo EB. History of *Cannabis* and its preparations in saga, science and sobriquet. Chemistry & Biodiversity. 2007;4(8):2624-48.

7. Russo EB. Hemp for headache: An in-depth historical and scientific review of *Cannabis* in migraine treatment. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(2):21-92.
8. Russo E. *Cannabis* treatments in obstetrics and gynecology: A historical review. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002;2(3-4):5-35.
9. Russo EB. Handbook of psychotropic herbs: A scientific analysis of herbal remedies for psychiatric conditions. Binghamton, NY: Haworth Press; 2001.
10. Fride E, Russo EB. Neuropsychiatry: Schizophrenia, depression, and anxiety. In: Onaivi E, Sugiura T, Di Marzo V, editors. Endocannabinoids: The brain and body's marijuana and beyond. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006. p. 371-82.
11. Grinspoon L, Bakalar JB, Russo E. Marihuana: clinical aspects. In: Lowinson JH, Ruiz L, Millman RB, Langrod JG, editors. Substance abuse: a comprehensive textbook. 4th ed. NY: Lippincott, William & Wilkins; 2005. p. 263-76.
12. Russo EB. The role of *Cannabis* and cannabinoids in pain management. In: Cole BE, Boswell M, editors. *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2006. p. 823-44.
13. Russo EB. *Cannabis* in India: Ancient lore and modern medicine. In: Mechoulam R, editor. Cannabinoids as therapeutics. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2005. p. 1-22.
14. Fuchs L. The great herbal of Leonhart Fuchs : De historia stirpium commentarii insignes, 1542 (notable commentaries on the history of plants). Stanford, CA: Stanford University Press; 1999.
15. Linnaeus C. *Species plantarum*. Holmiae: Laurentii Salvii; 1753.
16. Lamarck JB. *Encyclopédie méthodique botanique*. Paris: Chez Panckoucke; 1783.
17. Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for *Cannabis*. *Taxon*. 1976;25:405-35.
18. Merzouki A. El cultivo del cáñamo (*Cannabis sativa* L.) en el Rif, Norte de Marruecos, taxonomía, biología y etnobotánica. [doctoral dissertation]. Granada, Spain: Universidad de Granada; 2001.
19. Schultes R, Klein W, Plowman T, Lockwood T. *Cannabis*: An example of taxonomic neglect. *Botanical Museum Leaflets of Harvard University*. 1974;23:337-67.
20. Anderson LC. Leaf variation among *Cannabis* species from a controlled garden. *Botanical Museum Leaflets of Harvard University*. 1980;28:61-9.
21. Hillig KW. Genetic evidence for speciation in *Cannabis* (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*. 2005;52:161-80.
22. de Meijer EP, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VM, Ranalli P, et al. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics*. 2003 Jan;163(1):335-46.
23. Thomas A, Stevenson LA, Wease KN, Price MR, Baillie G, Ross RA, et al. Evidence that the plant cannabinoid delta-9-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 antagonist. *British Journal of Pharmacology*. 2005;146(7):917-26.

24. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF, 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *Journal of forensic sciences*. 2000;45(1):24-30.
25. EMCDDA, King LA, Carpentier C, Griffiths P. Thematic Papers: An overview of *Cannabis* potency in Europe. Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2004.
26. Potter DJ, Clark P, Brown MB. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in *Cannabis* in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *Journal of forensic sciences*. 2008 Jan;53(1):90-4.
27. Russo EB. The solution to the medicinal *Cannabis* problem. In: Schatman ME, editor. *Ethical issues in chronic pain management*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006. p. 165-94.
28. Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*. 2006;66(2):234-46.
29. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use *Cannabis*. *Br J Psychiatry*. 2008 Apr;192(4):306-7.
30. Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005 Jun;63(2):93-100.
31. Dussy FE, Hamberg C, Luginbuhl M, Schwerzmann T, Briellmann TA. Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in *Cannabis* products. *Forensic science international*. 2005 Apr 20;149(1):3-10.
32. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol*. 1992 Sep-Oct;16(5):276-82.
33. Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S. *Cannabis* vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2004;4(1):7-27.
34. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*. 2006 Jun;95(6):1308-17.
35. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
36. Guy GW, Whittle B, Robson P. *The medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press; 2004.
37. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646-7.
38. Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, Milne GM. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Molecular pharmacology*. 1988 Mar;33(3):297-302.
39. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.

40. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 1998 Dec;21(12):521-8.
41. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological reviews.* 2006 Sep;58(3):389-462.
42. Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol.* 2005(168):509-54.
43. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics.* 2009 Oct;6(4):713-37.
44. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. *European journal of pharmacology.* 1997 Jan 29;319(2-3):R3-4.
45. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC. Pain modulation by the release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999;96(21):12198-203.
46. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci.* 1999;65(6-7):665-73.
47. Martin WJ, Hohmann AG, Walker JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: Correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *Journal of Neuroscience.* 1996;16:6601-11.
48. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature.* 2005 Jun 23;435(7045):1108-12.
49. Hohmann AG, Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55,212-2. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2111-8.
50. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *European journal of pharmacology.* 1998;345(2):145-53.
51. Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol.* 1999;82(1):472-7.
52. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(14):8268-73.
53. Burstein S, Levin E, Varanelli C. Prostaglandins and *Cannabis*. II. Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochem Pharmacol.* 1973;22(22):2905-10.
54. Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N, Stefano GB. Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1999;57(1):23-34.
55. Stott CG, Guy GW, Wright S, Whittle BA, editors. *The effects of Cannabis extracts Tetranabinex & Nabidiolex on human cyclo-oxygenase (COX) activity.* Symposium on the Cannabinoids; 2005 June; Clearwater, FL: International Cannabinoid Research Society.



56. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001 Oct;134(4):845-52.
57. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive *Cannabis* constituent cannabidiol is an oral antiarthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561-6.
58. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 16;103(20):7895-900.
59. Nunn JF. *Ancient Egyptian medicine*. Norman: University of Oklahoma Press; 1996.
60. Charpentier G. *Recueil de matériaux épigraphiques relatifs à la botanique de l'Égypte antique*. Paris: Trismégiste; 1981.
61. Dawson WR. *Studies in the Egyptian Medical Texts-III*. *Journal of Egyptian Archaeology*. 1934;20:41-6.
62. Faulkner RO. *A concise dictionary of Middle Egyptian*. Oxford, UK: Oxford University; 1976.
63. Ghalioungui P. *The Ebers papyrus : a new English translation, commentaries and glossaries*. Cairo: Academy of Scientific Research and Technology; 1987.
64. von Deines H, Grapow H. *Grundriss der Medizin der Alten Agypter*. Berlin: Akademie-Verlag; 1959.
65. Jarvinen T, Pate D, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther*. 2002 Aug;95(2):203-20.
66. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of glaucoma*. 2006 Oct;15(5):349-53.
67. Farlow JW. On the use of belladonna and *Cannabis indica* by the rectum in gynecological practice. *Boston Medical and Surgical Journal*. 1889;120:507-9.
68. Reymond EAE. From the contents of the Libraries of the Suchos Temple in the Fayyum, Part I, a medical book from Crocodilopolis. *Papyrus Vindobonensis D. 6257*. Vienna, Austria: Österreichische Nationalbibliothek; 1976.
69. Marcandier M. *Traité du chanvre*. Paris: Chez Nyon; 1758.
70. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55(3):597-602.
71. De Petrocellis L, Bifulco M, Ligresti A, Di Marzo V. Potential use of cannabimimetics in the treatment of cancer. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as therapeutics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2005. p. 165-81.
72. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of

- cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Sep;318(3):1375-87.
73. Kogan NM. Cannabinoids and cancer. *Mini Rev Med Chem.* 2005 Oct;5(10):941-52.
  74. Lozano Camara I, Arabe IdCceM. Tres tratados arabes sobre el *Cannabis indica*: Textos para la historia del hachis en las sociedades islamicas S. XIII-XVI. Madrid: Agencia Española de Cooperacion Internacional Instituto de Cooperación con el Mundo Arabe; 1990.
  75. Lozano I. The therapeutic use of *Cannabis sativa* L. in Arabic medicine. *Journal of Cannabis Therapeutics.* 2001;1(1):63-70.
  76. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two *Cannabis* based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain.* 2004 Dec;112(3):299-306.
  77. Rog DJ, Nurmiko T, Friede T, Young C. Randomized controlled trial of *Cannabis* based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812-9.
  78. Thompson RC. *The Assyrian herbal.* London: Luzac and Co.; 1924.
  79. Thompson RC. *A dictionary of Assyrian chemistry and geology.* Oxford: Clarendon Press; 1936.
  80. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist.* 1990 Apr;34(2):185-98.
  81. Pertwee RG. The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In: DiMarzo V, editor. *Cannabinoids.* Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 32-83.
  82. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Oct;307(1):129-37.
  83. Hill AJ, Weston SE, Jones NA, Smith I, Bevan SA, Williamson EM, et al. Delta-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia.* 2010 Feb 26.
  84. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature.* 2002 Aug 1;418(6897):530-4.
  85. Benetowa S. *Konopie W Wierzeniach I Zwyczajach Ludowych: Le Chanvre dans les Croyances et les Coutumes Populaires.* Warsaw: Nakladem Towarzystwa Naukowego Warszawskiego; 1936.
  86. Benet S. Early diffusion and folk uses of hemp. In: Rubin V, editor. *Cannabis and culture.* The Hague: Mouton; 1975. p. 39-49.
  87. Alter R. *The five books of Moses: a translation with commentary.* New York: W.W. Norton & Co.; 2004.
  88. Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A, et al. Early medical use of *Cannabis.* *Nature.* 1993;363(6426):215.

89. Anonymous. Effects of *Cannabis* and alcohol during labor. Journal of the American Medical Association. 1930;94:1165.
90. Jiang HE, Li X, Zhao YX, Ferguson DK, Hueber F, Bera S, et al. A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. J Ethnopharmacol. 2006 Dec 6;108(3):414-22.
91. Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient *Cannabis* from Central Asia. Journal of Experimental Botany. 2008;59(15):4171-82.
92. Merlin MD. Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the Old World. Economic Botany. 2003;57(3):295-323.
93. Li H-L. An archaeological and historical account of *Cannabis* in China. Economic Botany. 1974;28:437-48.
94. Fleming MP, Clarke RC. Physical evidence for the antiquity of *Cannabis sativa* L. Journal of the International Hemp Association. 1998;5(2):280-93.
95. Shou-zhong Y. The divine farmer's materia medica: A translation of the *Shen Nong Ben Cao Jing*. Boulder, CO: Blue Poppy Press; 1997.
96. Dash VB. Fundamentals of Ayurvedic medicine. Revised and enlarged. ed. Delhi: Sri Satguru Publications; 1999.
97. Reynolds JR. Therapeutical uses and toxic effects of *Cannabis indica*. Lancet. 1890;1:637-8.
98. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. Psychopharmacology (Berl). 2006 May;185(4):524-8.
99. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. J Neurosci. 2005 Feb 23;25(8):1904-13.
100. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. Journal of neurochemistry. 2004 Apr;89(1):134-41.
101. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuschner AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. Molecular Pharmaceutics. 2006;(in press).
102. Julien MS. Chirurgie chinoise.- Substance anesthésique employée en Chine, dans le commencement du III-ième siècle de notre ère, pour paralyser momentanément la sensibilité. Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences. 1849;28:223-9.
103. Hutchinson HW. Patterns of marijuana use in Brazil. In: Rubin V, editor. *Cannabis* and culture. The Hague: Mouton; 1975. p. 173-83.
104. Izzo AA, Camilleri M. Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. Gut. 2008 Aug;57(8):1140-55.
105. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a *Cannabis*-based medicine (Sativex) in

- the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):50-2.
106. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(1):245-59.
  107. Kahl O. Sabur ibn Sahl: *Dispensatorium parvum (al-Aqrabadhin al-Saghir)*. Leiden: E.J. Brill; 1994.
  108. Maccarrone M. Endocannabinoids and regulation of fertility. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as therapeutics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2005. p. 67-78.
  109. al-Kindi, Levey M. *The medical formulary, or Aqrabadhin of al-Kindi*. Madison,: University of Wisconsin Press; 1966.
  110. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*); Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal*. 1838-1840:71-102, 421-61.
  111. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7.
  112. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*. 1997;77(2):299-318.
  113. Farquhar-Smith WP, Egertova M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice AS, Elphick MR. Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci*. 2000;15(6):510-21.
  114. Bacci A, Huguenard JR, Prince DA. Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. *Nature*. 2004 Sep 16;431(7006):312-6.
  115. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do *Cannabis*-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004 Aug;10(4):434-41.
  116. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson PJ. Long-term use of a *Cannabis*-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2006;12:639-45.
  117. Collin C, Davies P, Mutiboko I, Ratcliffe S. Randomised controlled trial of *Cannabis* based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2006:(in press).
  118. da Orta G. *Colloquies on the simples and drugs of India*. London: Henry Sotheran; 1913.
  119. Dreher MC. *Working men and ganja : marihuana use in rural Jamaica*. Philadelphia: Institute for the Study of Human Issues; 1982.
  120. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:258-66.

121. Ungerleider JT, Sarna G, Fairbanks LA, Goodnight J, Andrysiak T, Jamison K. THC or Compazine for the cancer chemotherapy patient—the UCLA study. Part II: Patient drug preference. *Am J Clin Oncol*. 1985;8(2):142-7.
122. Pertwee RG, Thomas A, Stevenson LA, Ross RA, Varvel SA, Lichtman AH, et al. The psychoactive plant cannabinoid, delta-9-tetrahydrocannabinol, is antagonized by delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabivarin in mice in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 2006;(in press).
123. Short T. *Medicina Britannica: or a treatise on such physical plants, as are generally to be found in the fields or gardens in Great-Britain: containing a particular account of their nature, virtues, and uses. Together with the observations of the most learned physicians, as well ancient as modern, communicated to the late ingenious Mr. Ray, and the learned Dr. Sim. Pauli. Adapted more especially to the occasions of those, whose condition or situation of life deprives them, in a great measure, of the helps of the learned ... To which is added, an appendix: containing the true preparation, preservation, uses and doses of most forms of remedies necessary for private families. The 3rd ; ed. Philadelphia re-printed,; and sold by B. Franklin and D. Hall; 1751.*
124. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of *Cannabis* based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2004;10:425-33.
125. Marshall CR. The active principle of Indian hemp: A preliminary communication. *Lancet*. 1897 Jan. 23;1:235-8.
126. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. Expert opinion on pharmacotherapy. 2006 Apr;7(5):607-15.
127. Pérez J. Combined cannabinoid therapy via na oromucosal spray. *Drugs of Today*. 2006;42(8):495-501.
128. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Botanical drug products. In: Services UDoHaH, editor.: US Government; 2004. p. 48.
129. de Meijer E. The breeding of *Cannabis* cultivars for pharmaceutical end uses. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press; 2004. p. 55-70.
130. Guy GW, Robson P. A Phase I, double blind, three-way crossover study to assess the pharmacokinetic profile of *Cannabis* based medicine extract (CBME) administered sublingually in variant cannabinoid ratios in normal healthy male volunteers (GWPK02125). *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2003;3(4):121-52.
131. Russo EB, Etges T, Stott CG. Comprehensive adverse event profile of Sativex. 18th Annual Symposium on the Cannabinoids; June 29; Aviemore, Scotland: International Cannabinoid Research Society; 2008. p. 136.
132. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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 Feb;39(2):167-79.

133. Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(2):187-96.
134. Samaha AN, Robinson TE. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Feb;26(2):82-7.
135. Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of *Cannabis* tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;282:221-39.
136. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of *Cannabis* withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004 Nov;161(11):1967-77.
137. Smith NT. A review of the published literature into *Cannabis* withdrawal symptoms in human users. *Addiction*. 2002 Jun;97(6):621-32.
138. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy *Cannabis* users seeking treatment. *Jama*. 2002 Mar 6;287(9):1123-31.
139. Schoedel KA, Chen N, Patel A, White L, Stott C, Russo EB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the abuse potential of nabiximols (Sativex) in subjects with a history of recreational marijuana use. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;(in press).
140. Russo EB, Mathre ML, Byrne A, Velin R, Bach PJ, Sanchez-Ramos J, et al. Chronic *Cannabis* use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical *Cannabis*. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002;2(1):3-57.
141. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20.
142. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Jan-Feb;32(1):41-7.
143. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between *Cannabis* use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Jul 20;71(1):37-48.
144. Macleod J, Davey Smith G, Hickman M. Does *Cannabis* use cause schizophrenia? *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1055.
145. Macleod J, Hickman M. How ideology shapes the evidence and the policy: what do we know about *Cannabis* use and what should we do? *Addiction*. 2010 Feb 9.
146. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Lewis G, Zammit S, Kirkbride J, et al. If *Cannabis* caused schizophrenia—how many *Cannabis* users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction*. 2009 Nov;104(11):1856-61.
147. Zuardi AW, Guimaraes FS. Cannabidiol as an anxiolytic and antipsychotic. In: Mathre ML, editor. *Cannabis* in medical practice: a legal, historical and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana. Jefferson, NC: McFarland; 1997. p. 133-41.

148. Cabral G. Immune system. In: Grotenhermen F, Russo EB, editors. *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Binghamton, NY: Haworth Press; 2001. p. 279-87.
149. Katona S, Kaminski E, Sanders H, Zajicek J. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):580-5.
150. Grotenhermen F, Leson G, Berghaus G, Drummer OH, Kruger HP, Longo M, et al. Developing limits for driving under *Cannabis*. *Addiction*. 2007 Dec;102(12):1910-7.
151. Mead A. International control of *Cannabis*: changing attitudes. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press; 2004. p. 369-426.
152. De Petrocellis L, Vellani V, Schiano-Moriello A, Marini P, Magherini PC, Orlando P, et al. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jun;325(3):1007-15.
153. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*. 2008 Aug;71(8):1427-30.
154. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen JZ, Xie XQ, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul 1;105(26):9099-104.

# Pesquisa Clínica com Canabinóides no Brasil: foco no canabidiol

A. W. Zuardi – FMRP-USP/Brasil

## Resumo

Na primeira metade da década de 70 um grupo brasileiro contribuiu no estudo da *Cannabis*, com as observações de que a atividade da planta não poderia ser explicada apenas pelos seus teores de  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e que outros canabinóides, entre eles o Canabidiol (CBD) interferia com esses efeitos. Neste período, o mesmo grupo descreveu a ação sedativa e antiepiléptica do CBD em animais experimentais e, no final daquela década, mostrou que o CBD poderia beneficiar pacientes com epilepsia refratária, quando adicionado à drogas antiepilépticas típicas.

Os estudos de interação entre o CBD e o  $\Delta^9$ -THC em voluntários saudáveis, forneceram o primeiro indício de que o CBD poderia inibir a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos por altas doses de  $\Delta^9$ -THC. Esta evidência levou a várias investigações de uma possível ação ansiolítica e/ou antipsicótica do CBD.

As propriedades ansiolíticas do CBD têm sido demonstradas por vários estudos pré-clínicos que empregaram diferentes paradigmas. Nos seres humanos, utilizando um teste de simulação do falar em público, demonstrou que o CBD atenuou a ansiedade induzida pelo teste, tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com transtorno de ansiedade social.

As propriedades antipsicóticas do CBD têm sido investigadas em modelos animais utilizando técnicas comportamentais e neuroquímicas, sugerindo que o CBD tem um perfil farmacológico similar ao dos antipsicóticos atípicos. O resultado de um estudo, em voluntários saudáveis, usando sintomas psicóticos induzidos pela cetamina apoiou a idéia de que o CBD tem propriedades antipsicóticas. Além disso, relatos de caso de pacientes esquizofrênicos tratados com CBD mostraram, pela primeira vez, que este canabinóide poderia melhorar os sintomas psicóticos. Essas indicações foram confirmadas recentemente num ensaio clínico duplo-cego.

Estudos preliminares do CBD, em outras condições psicóticas sugerem que o CBD não seria eficaz para o tratamento de episódios maníacos em transtorno



afetivo bipolar. Pode, no entanto, ser eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento de psicose em doença de Parkinson.

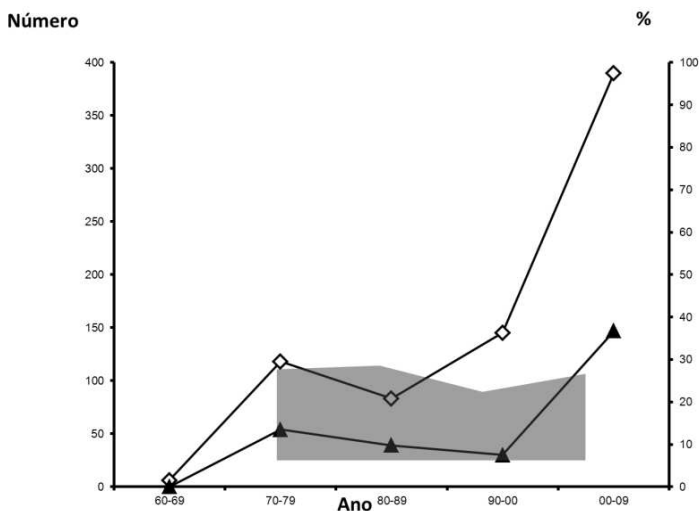
## **Introdução**

A elucidação das estruturas químicas dos principais canabinóides, na primeira metade dos anos 60, deu um grande impulso nas pesquisas sobre a *Cannabis sativa* (*Cannabis*), por disponibilizar seus componentes em forma pura. Os primeiros testes com canabinóides isolados evidenciaram que os efeitos conhecidos da *Cannabis* podiam ser atribuídos ao  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Várias publicações da época mostraram que os outros canabinóides não mimetizavam os efeitos da planta o que levou a considerá-los inativo<sup>1</sup>. Entre estes canabinóides estava o Canabidiol (CBD), que chega a constituir até 40% dos estratos da planta<sup>2</sup>.

As publicações sobre a *Cannabis* cresceram neste período atingindo um primeiro pico na década de 70, para cair um pouco na década seguinte. No final dos anos 80 e início dos 90, foram identificados e clonados receptores específicos para os canabinóides e em seguida isolados canabinóides endógenos que se ligam a esses receptores. Esses achados promoveram uma verdadeira explosão no número de publicações sobre a *Cannabis*, com um aumento de cerca de 10 vezes da década de 80 para a atual<sup>3</sup>.

A contribuição brasileira para o estudo da *Cannabis* deu-se principalmente com os estudos a respeito do CBD e seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). O perfil de publicações do CBD ao longo dos anos é semelhante ao observado com a *Canabis* e as publicações do CBD relacionadas ao SNC, também segue o mesmo perfil. Se considerarmos apenas as publicações do CBD relacionadas ao SNC veremos que a porcentagem de publicações brasileiras em relação ao restante do mundo oscila em torno de 20%, desde os anos 70, independente das flutuações no número total de publicações, o que representa uma contribuição muito significativa (Figura 1).

Esse artigo comenta algumas dessas publicações, com ênfase nos estudos clínicos.



**Figura 1** – Representação nas últimas cinco décadas do número de publicações a respeito do Canabidiol (—♦—) e número das que se referem aos efeitos do Canabidiol sobre o Sistema Nervoso (—▲—). A área cinza representa a porcentagem de publicações brasileiras sobre o Canabidiol no Sistema Nervoso (dados obtidos em consulta ao ISI Web of Science).

## Primeiras evidências de atividade farmacológica do CBD

### *Interação com o $\Delta^9$ -THC*

Nos anos 70, um grupo de pesquisadores brasileiros liderados pelo Prof. Elisaldo Carlini contribuiu significativamente para mudar a opinião predominante, na época, que apenas o  $\Delta^9$ -THC era responsável pelos efeitos da *Cannabis*. Várias publicações desse grupo demonstraram que as atividades de amostras da *Cannabis* não podiam ser totalmente explicadas pelo seu conteúdo de  $\Delta^9$ -THC<sup>4,5</sup>.

O mesmo grupo mostrou que o CBD interferia com os efeitos do  $\Delta^9$ -THC, tanto em animais<sup>6</sup> como em humanos<sup>7</sup>.

### *Efeito antiepiléptico*

As primeiras ações descritas do CBD foram as sedativas e antiepilépticas. Em 1973, pesquisadores brasileiros trabalhando na Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), publicaram resultados experimentais, em ratos e camundongos,

que demonstravam a atividade do CBD em reduzir ou bloquear convulsões provocadas por vários procedimentos<sup>8,9</sup>, o que foi confirmado, em seguida, por outros grupos.

Em 1980, o grupo de Carlini publicou um estudo clínico, com 15 pacientes portadores de foco epiléptico temporal, com generalização secundária e que eram resistentes ao tratamento habitual. Esses pacientes foram tratados, num procedimento duplo cego, com a adição de CBD às drogas antiepilépticas que vinham fazendo uso, nas doses de 200 a 300 mg/dia por um período de até quatro meses e meio. Todos os pacientes toleraram bem o CBD, sem sinais de intoxicação ou efeitos colaterais sérios. Dos oito pacientes que receberam CBD quatro permaneceram livres de convulsões, três tiveram melhora parcial e um não apresentou qualquer melhora. Dos sete pacientes que receberam placebo apenas um melhorou claramente, outro teve uma pequena melhora e os demais não melhoraram. Esses resultados mostram que o CBD potencializou o efeito das drogas antiepilépticas, em pacientes que não respondiam bem às mesmas<sup>10</sup>. Esses resultados não foram replicados em outro estudo realizado na África do Sul, com 12 pacientes com retardo mental<sup>11</sup>. Nenhum outro ensaio clínico com o CBD na epilepsia foi publicado, desde então, deixando inconclusiva a eficácia do CBD em pacientes epiléticos.

### *Efeito sedativo*

No estudo de interação entre o CBD e o  $\Delta^9$ -THC, Karniol e Carlini<sup>6</sup> observaram que o CBD sozinho reduzia a ambulação em ratos, sugerindo um efeito sedativo, confirmado posteriormente com outros procedimentos em animais<sup>12,13</sup>.

Em 1979 Carlini et al. publicaram um estudo preliminar mostrando um possível efeito hipnótico do CBD em 15 voluntários com queixa de insônia. Os voluntários foram instruídos a tomarem uma capsula contendo CBD (40, 80 ou 160 mg), nitrazepam (5 mg) ou placebo, 30 minutos antes de deitarem. Cada tratamento foi administrado, num procedimento duplo cego e em ordem randômica, com intervalo de uma semana entre eles. Na manhã seguinte eles preenchiam um questionário sobre a qualidade do sono. Os resultados mostraram que com a dose de 160 mg o número de voluntários que dormiam 7 ou mais de horas foi significativamente maior do que quando tomaram placebo<sup>14</sup>.

Em outro estudo, planejado para avaliar os efeitos hormonais do CBD, foi também avaliado os efeitos sedativos do canabinóide, administrado pela manhã, depois de pelo menos 6 horas de sono. Neste estudo, comparamos os efeitos de duas doses de CBD (300 e 600 mg) com placebo, num procedimento duplo cego. Observamos, com a escala analógica e visual do humor, que tanto a dose de 300 como a de 600 mg aumentaram significativamente a sonolência, após uma ou duas horas da administração<sup>15</sup>.

## **Efeitos do CBD em transtornos mentais**

O primeiro indício de que o CBD poderia atenuar a ansiedade e alguns sintomas psicóticos, foi fornecido pelos estudos de interação entre o CBD e o  $\Delta^9$ -THC.

Em 1974, um estudo de interação entre o CBD e o  $\Delta^9$ -THC, por via oral em voluntários saudáveis, verificou que o CBD (15, 30 and 60 mg) quando adicionado ao  $\Delta^9$ -THC (30 mg) mudava os sintomas produzidos por esse último de forma que os voluntários passavam a relatar menos ansiedade e efeitos mais prazerosos<sup>16</sup>.

Esses resultados foram confirmados num estudo publicado em 1982, utilizando medidas e escalas apropriadas. Neste estudo, os voluntários receberam  $\Delta^9$ -THC (0,5 mg/Kg), CBD (1mg/Kg), mistura dos dois canabinóides e placebo, num procedimento duplo cego, com cada voluntário recebendo todos os tratamentos, numa ordem aleatória, em sessões experimentais separadas por pelo menos uma semana. Verificamos que o  $\Delta^9$ -THC elevava significativamente os escores de ansiedade do Inventário de Ansiedade Traço Estado de Spielberger, e que o CBD, quando administrado em mistura com o  $\Delta^9$ -THC, atenuava significativamente esses escores. Neste mesmo estudo, verificamos que o  $\Delta^9$ -THC induziu sintomas que se assemelham aos sintomas psicóticos observados na esquizofrenia, tanto os positivos (pensamentos desconexos, distúrbios de percepção e despersonalização) como os negativos (resistência à comunicação). A adição do CBD praticamente aboliu esses sintomas<sup>17</sup>.

Esses resultados deram início a uma linha de investigação dos possíveis efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos do CBD.

### *Efeitos ansiolíticos*

A propriedade ansiolítica do CBD tem sido demonstrada por inúmeros testes pré-clínicos em animais, empregando diferentes paradigmas experimentais<sup>18</sup>. Num desses testes, o labirinto em cruz elevada, foi possível demonstrar que esse efeito segue uma curva dose-resposta em U invertido, de forma que doses mais elevada deixam de produzir efeito<sup>19</sup>.

Para avaliar um possível efeito ansiolítico do CBD no ser humano, um paradigma que tem sido utilizado é o da simulação do falar em público. Neste teste, após um período de adaptação ao ambiente do laboratório, são realizadas as medidas basais e em seguida a droga ou placebo é administrado. Aguarda-se um período para o pico de efeito da droga e em seguida são realizadas as medidas pré-teste. Imediatamente após, o sujeito assiste a um vídeo pré-gravado com as instruções do teste. É dito ao sujeito que ele terá dois minutos para preparar um

discurso, de quatro minutos sobre um tópico de conhecimento geral e emocionalmente neutro, que deverá dizer diante de uma câmera de vídeo para ser, posteriormente analisado por um psicólogo. As medidas são novamente realizadas após o período de preparação, no meio do discurso (2 minutos) e após o discurso. Este paradigma foi utilizado em dois estudos brasileiros para avaliar os efeitos do CBD.

O primeiro destes estudos, publicado em 1993, foi realizado em voluntários saudáveis e comparou os efeitos do CBD (300 mg) com placebo e duas drogas ansiolíticas, o diazepam (10 mg) e a ipsapirona (5 mg). Os resultados mostraram que tanto o CBD como as duas drogas ansiolíticas atenuaram a ansiedade induzida pelo teste de simulação do falar em público<sup>20</sup>.

Em estudo recente, utilizamos o mesmo paradigma para avaliar os efeitos do CBD em portadores do Transtorno de Ansiedade Social (TAS), ainda não tratados. Os sujeitos foram recrutados de um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de TAS em estudantes universitários, que partiu de 2313 estudantes e utilizou instrumentos de rastreamento e a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, para o diagnóstico<sup>21</sup>. Foram formados dois grupos de portadores de TAS (um recebeu CBD e o outro placebo) e um grupo de estudantes, em que se excluiu o diagnóstico de TAS, todos com 12 voluntários. Os grupos foram pareados em relação ao gênero, idade e nível sócio econômico. Durante o teste de falar em público, os escores, tanto do fator ansiedade da Escala Analógica de Humor, como da escala de Auto-avaliação Negativa do Falar em Público, mostraram aumentos significativamente maiores no grupo com TAS, que recebeu placebo, em relação ao de voluntários saudáveis. O grupo com TAS, que recebeu CBD, apresentou um aumento intermediário de ansiedade, durante o teste, significativamente menor do que o grupo que recebeu placebo e não apresentou elevação dos escores de avaliação negativa, tendo resultados iguais aos dos voluntários saudáveis<sup>22</sup>.

Estes estudos indicam, de forma consistente, que o CBD possui propriedades ansiolíticas.

### *Efeitos antipsicóticos*

Vários estudos em animais, submetidos a testes utilizados para a identificação de drogas com potencial efeito antipsicótico, mostram que o CBD produz respostas similares às apresentadas por drogas com ação antipsicótica bem estabelecida, como o haloperidol e a clozapina. Entretanto, o CBD de maneira similar à clozapina, mas diferente dos antipsicóticos clássicos não produz catatonia, em ratos e camundongos, um efeito que está associado ao potencial de induzir Parkinson medicamentoso em humanos, sugerindo um perfil de efeitos semelhante ao dos antipsicóticos atípicos<sup>23, 24</sup>. Consistente com esses dados comportamentais, o CBD e a clozapina não induziram imunoreatividade Fos no

estriato dorsal de ratos, como ocorreu com o haloperidol, confirmando o perfil de antipsicótico atípico do CBD<sup>25</sup>.

O possível efeito antipsicótico do CBD foi estudado também em modelos experimentais de psicose em voluntários saudáveis. Um desses modelos é o da administração de doses sub-anestésicas de cetamina, que induz sintomas psicóticos, que mimetizam os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. O CBD foi estudado nesse modelo, num procedimento duplo cego, controlado por placebo. Nove voluntários saudáveis foram submetidos a duas sessões experimentais, separadas por pelo menos uma semana, recebendo em cada uma CBD (600 mg) ou placebo em ordem randômica. Noventa minutos após a administração da droga ou placebo, os voluntários receberam uma infusão endovenosa de cetamina (0,26 mg/Kg) durante 1 minuto e uma dose de manutenção de 0,25 mg/Kg durante 30 minutos. A escala *Clinician-Administered Dissociative States* foi administrada no início da sessão e 90 minutos após a administração da cetamina, com os voluntários orientados a responderem de acordo com o período em que estavam mais sintomáticos. O CBD atenuou significativamente os escores do fator despersonalização desta escala, reforçando a hipótese de atividade antipsicótica desse canabinóide<sup>26</sup>.

Considerando o perfil seguro do CBD em humanos e as evidências de efeitos antipsicóticos, decidimos realizar ensaios clínicos abertos em número reduzidos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e que por algum motivo tivesse justificativa clínica para testar-se um tratamento novo.

O primeiro estudo de caso foi realizado com uma paciente do sexo feminino, com 19 anos e que apresentava sérios problemas colaterais com os antipsicóticos habituais. Sua medicação habitual foi substituída por placebo durante quatro dias (*wash-out*) e em seguida recebeu doses crescentes de CBD, por via oral, por um período de quatro semanas, atingindo a dosagem máxima de 1.500 mg/dia,. Após um novo período com placebo foi tratada com haloperidol em doses crescentes, até 12 mg/dia, por mais quatro semanas. Durante todo o estudo a paciente foi avaliada semanalmente por dois psiquiatras, um responsável pelo ajuste de dose e outro que sabia o que a paciente estava tomando, mas não sabia a dose. As entrevistas foram gravadas em vídeo e posteriormente apresentadas em ordem aleatória a outro psiquiatra, cego com relação ao tratamento. Os escores da escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale –BPRS*) diminuíram, tanto nas avaliações abertas como cega, durante o tratamento com o CBD, com uma tendência a piora após sua interrupção e nova melhora com o haloperidol, porém num nível que não superou o alcançado pelo CBD. Nenhum efeito indesejável foi observado com o CBD<sup>27</sup>.

O CBD foi testado em mais três pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, resistentes ao tratamento (sem resposta satisfatória a dois ensaios com

antipsicóticos tradicionais e um com a risperidona, utilizando um desenho experimental semelhante ao descrito no estudo de caso anterior a não ser pelo fato do antipsicótico utilizado no segundo período de tratamento ser a olanzapina. Os pacientes eram do sexo masculino e com idade de 23 anos. O CBD foi administrado em doses crescentes de 40 a 1.280 mg/dia. Também não foram observados efeitos adversos do CBD. Um dos pacientes apresentou melhora discreta com o CBD e um pouco mais intensa com a olanzapina. Os outros dois não responderam nem ao CBD nem a olanzapina, sendo que um deles veio a responder posteriormente com a clozapina e o outro nem mesmo com a clozapina. Este resultado sugere que o CBD tem pouco efeito em pacientes resistentes ao tratamento<sup>28</sup>.

Confirmando as sugestões desses estudos de caso, um relato preliminar de um ensaio clínico duplo cego com número adequado de pacientes esquizofrênicos, comparando o CBD com a amisulpride, mostrou uma significativa redução de sintomas na segunda e quarta semanas de tratamento com as duas drogas indistintamente. Neste ensaio o CBD apresentou uma menor incidência de efeitos colaterais do que a amisulpride<sup>29</sup>.

Esses estudos sugerem que o CBD pode ser uma alternativa segura e bem tolerada para o tratamento de pacientes esquizofrênicos.

#### *Efeitos no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)*

O perfil farmacológico do CBD tem várias características em comum com drogas que exercem efeitos terapêuticos no TAB, tais como: antiepiléptico, hipnótico, ansiolítico, antipsicótico, antioxidante e, possivelmente, antidepressivo. Essa observação levou à formulação da hipótese de que o CBD teria propriedades terapêuticas no TAB<sup>30</sup>.

Para avaliar essa possibilidade, inicialmente testamos o CBD num modelo de mania em animais. Esse modelo consiste na administração sub-crônica de anfetamina, em ratos, produzindo uma hiperatividade, que pode ser revertida ou prevenida por drogas conhecidas pelos seus efeitos como moduladores do humor, o que confere validade preditiva ao modelo<sup>31</sup>. Nesse modelo, verificamos que o CBD não foi efetivo para reverter nem para prevenir a hiperatividade induzida pela anfetamina, sugerindo que ele não seria efetivo no tratamento ou prevenção dos episódios maníacos do TAB. Todavia, nesse estudo o CBD protegeu contra o dano oxidativo de proteínas induzido pela anfetamina no hipocampo e estriato e aumentou a expressão de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) no hipocampo<sup>32</sup>.

Realizamos, também, um estudo preliminar, aberto, com duas pacientes em episódio maníaco do TAB. Nesse estudo, as pacientes receberam placebo nos primeiros cinco dias (*wash-out*) e CBD (600 a 1200 mg/dia) do sexto ao trigésimo

dia. A primeira paciente (34 anos) recebeu também olanzapina (10 a 15 mg) até o vigésimo dia. Esta paciente mostrou melhora parcial dos sintomas, enquanto recebeu a olanzapina, mas não apresentou melhora adicional quando foi tratada apenas com o CBD. A segunda paciente (36 anos) foi tratada apenas com o CBD e não mostrou melhora dos sintomas com qualquer das doses<sup>33</sup>.

Estes dados preliminares sugerem que o CBD pode não ser efetivo no episódio maníaco do TAB.

### *Efeitos na psicose da doença de Parkinson*

A terapêutica da psicose na doença de Parkinson (DP) tem sido considerada um grande desafio para os clínicos. A redução na dose das drogas anti-DP é recomendada como terapêutica de primeira linha, mas nem sempre é possível pela intensidade dos sintomas motores. Uma terapêutica adicional com os antipsicóticos tradicionais pode piorar os sintomas motores, devendo ser evitada. Atualmente, a terapêutica mais recomendada têm sido com a clozapina, um antipsicótico atípico que não interfere com os sintomas motores do Parkinson, mas apresenta outros efeitos colaterais e exige um monitoramento hematológico<sup>34</sup>.

O CBD, além de seu efeito antipsicótico, tem mostrado um efeito neuroprotetor em modelos de DP em animais<sup>35</sup>. Assim, justifica-se o estudo desse canabinóide em pacientes com DP, que apresentem sintomas psicóticos.

Testamos esse tratamento num estudo piloto, aberto, com seis pacientes com diagnóstico confirmado de DP, que satisfizeram os seguintes critérios de inclusão: a) presença de sintomas psicóticos por pelo menos três meses; b) redução da dose das drogas anti-DP não foi possível ou efetiva; c) dose estável das medicações anti-DP por pelo menos sete dias; d) não preenchiam critérios diagnósticos de transtorno psicótico primário; e) não apresentavam demência. O CBD (150 a 600 mg/dia) foi administrado em adição à medicação que vinham fazendo uso, pelo período de quatro semanas. Observamos que os sintomas psicóticos, avaliados tanto pela BPRS como pelo PPQ (*Parkinson Psychosis Questionnaire*), reduziram de forma significativa, durante a administração do CBD. Verificamos, também, que os sintomas motores avaliados pela UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) não se agravaram e os escores totais da escala (que avalia vários aspectos da doença) melhoraram.

Esses resultados sugerem que o CBD pode ser efetivo, seguro e bem tolerado para o tratamento da psicose na DP. Esse estudo apontou, também para a melhora em outros aspectos da DP (por exemplo, o sono) abrindo a possibilidade de novas investigações.



## Conclusão

Nos últimos 50 anos tem sido possível demonstrar-se uma vasta gama de efeitos do canabidiol, muitos dos quais são de grande interesse terapêutico. A contribuição de estudos brasileiros foi significativa, especialmente no estudo de efeitos sedativos, antiepilépticos, ansiolíticos e antipsicóticos desse canabinóide.

## Referências

- 1 . Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970;169(945):611-2.
- 2 . Grlie L. A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of *Cannabis* resin. *Bulletin on Narcotics*. 1976; 14: 37-46
- 3 . Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC. *Cannabis sativa*: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 32 (Suplemento): 1- 2.
- 4 . Karniol IG, Carlini EA. The content of (-) 9 -trans-tetrahydrocannabinol (9-thc) does not explain all biological activity of some Brazilian marihuana samples. *J Pharm Pharmacol*. 1972;24(10):833-4.
- 5 . Takahashi RN, Zuardi AW, Karniol IG. Composição química e importância dos diversos constituintes na atividade farmacológica de amostras de *Cannabis sativa* brasileiras. *Rev Bras de Pesquisas Méd Biol*. 1997; 10 (6): 379-385.
- 6 . Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973;33(1):53-70.
- 7 . Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 – tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974;28(1):172-7.
- 8 . Carlini EA, Leite JR, Tanhauser M, Berardi AC. Cannabidiol and *Cannabis sativa* extract protect mice and rats against convulsive agents. *J Pharm Pharmacol*. 1973;25(8):664-5.
- 9 . Izquierdo I, Orsingher OA, Berardi AC. Effect of cannabidiol and other *Cannabis sativa* compounds on hippocampal seizures discharges. *Psychopharmacologia*. 1973;28(1):95-102.
- 10 . Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel G, Gagliardi R, Sanvito EL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-85.
- 1 1 . Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J*. 1986;69(1):14.
- 12 . Davis WM, Borgen LA. Effects of cannabidiol and delta-9-Tetrahydrocannabinol on operant behavior. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1974;9(3):453-62
- 13 . Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacol (Berl)*. 1977;55(3):263-5.

14. Carlini EA, Masur J, Magalhães CCPB. Possível efeito hipnótico do canabidiol no ser humano, estudo preliminar. *Ciência e Cultura*. 1979; 31(3): 315-322.
15. Zuardi AW, Guimaraes FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 1993;26(2):213-7.
16. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 – tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974;28(1):172-7.
17. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-50.
18. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 271-280.
19. Guimaraes FS, Chiaretti TM, Graeff F, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558-9
20. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993;7:82-8.
21. Filho AS, Hetem LAB, Ferrari MCF, Trzesniak C, Martín-Santos R, Borduqui T, de Lima Osório F, Loureiro SR, Busatto Filho G, Zuardi AW, Crippa JAS. Social anxiety disorder: what are we losing with the current diagnostic criteria. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 216–226.
22. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinóides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 32 (Suplemento): S56- S66.
23. Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(2):260-4.
24. Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005;512(2-3):199-205.
25. Guimaraes VM, Zuardi AW, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci*. 2004;75(5):633-8.
26. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):421-9.
27. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS et al. (). Anti-psychotic effect of cannabidiol. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1995; 56: 485-486.
28. Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM et al. (2006). Effect of cannabidiol in non responsive schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2006; 20: 683-6.
29. Leweke FM, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Schultze-Lutter F, Hellmich M, Klosterkötter J, Koethe D. Cannabidiol as Antipsychotic. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18 (Supp): S171.

30. Ashton, CH, Moore, PB, Gallagher, P, Young, AH Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol.* 2005; 19: 293–300
31. Frey BN, Andreatza AC, Cerese'r KM, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006; 79: 281–286.
- 3 2 . Valvassori SS, Elias G, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Trzesniak C, Tumas V, Dursun S, Chagas MH, Hallak JE, Zuardi AW, Quevedo J, Crippa JA. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania.*J Psychopharmacol.* 2009 Nov 25. [Epub ahead of print].
- 3 3 . Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, Hallak J. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol.* 2010 Jan;24(1):135-7.
- 3 4 . Thanvi, BR, Lo, TCN, Harsh, DP (2005) Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 81: 644–646.
- 3 5 . Garcia-Arencibia, M, Gonzalez, S, de Lago, E, Ramos, JA, Mechoulam, R, Fernandez-Ruiz, J (2007) Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptorindependent properties. *Brain Res* 1134: 162–170.
36. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2009 Nov;23(8):979-83.

17 DE MAIO DE 2010 – SEGUNDA-FEIRA – Tarde

*Pesquisa Clínica com Canabinóides no Brasil: foco no canabidiol*  
**Alexandre José de Souza Crippa**

*Pesquisas em Animais Sugerindo Futuro Uso Terapêutico dos Canabinóides*  
**Reinaldo Naoto Takahashi**

*Clinical Experience of Using Medicinal Cannabinoids*  
**William George Notcutt**

*Presidente da mesa: Marcelo Santos Cruz, UFRJ*  
*Secretário: Lucas de Oliveira Maia, UNIFESP*

# Pesquisa Clínica com Canabinóides no Brasil: foco no canabidiol

*Alexandre José de Souza Crippa – FMRP-USP/Brasil*

## Resumo

O canabidiol (CBD), um dos principais compostos da *Cannabis sativa*, foi isolado do extrato de maconha em 1940, mas apenas em 1963 foi elucidada sua estrutura química exata por Mechoulam e Shvo. Nos últimos anos, com um aumento explosivo nas publicações sobre o CBD, com algumas contribuições do nosso grupo, houve a confirmação da pletera de efeitos farmacológicos desta molécula, muitos destes com potenciais terapêuticos. Mais recentemente, expandimos nossas contribuições anteriores, agora com ênfase nos avanços farmacológicos e novos mecanismos a partir de metodologias de neuroimagem. As propriedades ansiolíticas do CBD foram demonstradas por diversos estudos pré-clínicos que empregaram diferentes paradigmas. Em um estudo duplo-cego recente, que investigou os efeitos do CBD no fluxo sanguíneo cerebral regional, por meio de tomografia computadorizada por emissão de fóton-único (SPECT), o efeito tipo-ansiolítico do CBD também foi observado em voluntários saudáveis. Devido ao fato de que o próprio procedimento por si só pode ser interpretado como uma situação ansiogênica, este permite a avaliação da ação ansiolítica da droga. O CBD induziu um nítido efeito ansiolítico e um padrão de atividade cerebral compatível com uma atividade ansiolítica. Em outro estudo recente, com a colaboração dos grupos do Prof. Philip McGuire's de Londres, utilizando ressonância magnética funcional (fMRI), a fim de investigar as bases neurofisiológicas dos efeitos da *Cannabis* na ansiedade humana, observamos que o CBD afetou a ativação quando indivíduos processavam intensamente estímulos de medo, atenuando respostas na amígdala e no córtex cingulado. A supressão da resposta amigdalár se correlacionou ao efeito da droga de reduzir as flutuações de condutância da pele. Portanto, similar aos dados obtidos em modelos animais e estudos em voluntários saudáveis, estes resultados sugerem fortemente uma ação ansiolítica do CBD. Embora estes estudos preliminares tenham demonstrado que o CBD possui propriedades ansiolíticas, isto não havia sido testado na ansiedade patológica. Assim, recentemente, investigamos este efeito em dez pacientes com Transtorno de Ansiedade Social (TAS) utilizando SPECT e avaliamos como estes efeitos são mediados no sistema nervoso central. Demonstramos, pela primeira vez, que a administração aguda de CBD pode ser efetiva em reduzir as taxas de avaliações subjetivas dos sintomas induzidos por uma situação ansiogênica no caso de um transtorno de ansiedade

cl clinicamente significativa. Verificamos novamente que estes efeitos são mediados por uma ação nas áreas cerebrais límbica e paralímbica. Outros estudos duplo-cego, comparando CBD ao placebo no TAS, estão em curso pelo nosso grupo.

## Clinical Research with Cannabinoids in Brazil: focus on cannabidiol



*Alexandre José de Souza Crippa - FMRP-USP/Brasil*

### Abstract

Cannabidiol (CBD), one of the main compounds of *Cannabis sativa* plant was isolated from marijuana extract in 1940, but only in 1963 its exact chemical structure was elucidated by Mechoulam and Shvo. In the last few years with an explosive increase in publications on CBD, some contributions from our group, there was confirmation of a plethora of its pharmacological effects, many of them with therapeutic potential. More recently, we have expanded our previous contributions now with emphasis on pharmacological advances as well as on novel mechanisms by mean with neuroimaging methodologies. Anxiolytic properties of CBD have been demonstrated by several pre-clinical studies that employed different paradigms. The anxiolytic-like effect of CBD in healthy volunteers was also observed in recent double-blind study that investigated its effects on regional cerebral blood flow by single-photon emission computed tomography (SPECT). Because the procedure itself can be interpreted as an anxiogenic situation, it allows the evaluation of anxiolytic drug action. CBD induced a clear anxiolytic effect and a pattern of cerebral activity compatible with an anxiolytic activity. In another more recent study with collaboration of Prof. Philip McGuire's groups from London, using functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the neurophysiologic basis of the effects of *Cannabis* on human anxiety, we observed that CBD affected activation when subjects were processing intensely fearful stimuli, attenuating responses in the amygdala and cingulate cortex. The suppression of the amygdalar response was correlated to the drug effect of reducing fluctuations of skin conductance. Therefore, similar to the data obtained in animal models, and results from studies in healthy volunteers, these results strongly suggest an anxiolytic action of CBD. Although these previous studies have shown that CBD possess anxiolytic properties, it has not been tested in pathological anxiety so far.

Therefore, we recently investigate this in ten patients with Social Anxiety Disorder (SAD) using SPECT and evaluated how these effects are mediated centrally. We demonstrated, for the very first time, that an acute administration of CBD can be effective in reducing the subjective symptom ratings induced by an anxiogenic situation of a clinically significant anxiety disorder. We again verified that these effects are mediated by an action on limbic and paralimbic brain areas. Other double-blind studies comparing CBD to placebo in SAD are underway by our group.

*\* Nota explicativa: por motivos independentes da vontade da Comissão Organizadora deste evento, bem como do palestrante José Alexandre de Souza Crippa, seu artigo não pode ser entregue para compor este livro; portanto, em seu lugar foram reproduzidos os slides apresentados no evento.*


**Clinical research with cannabinoids in Brazil:  
focus on cannabidiol – Part II**

**José Alexandre de Souza Crippa**  
School of Medicine of Ribeirão Preto  
University of São Paulo, Brazil


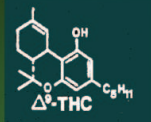
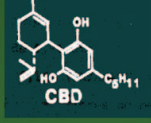

São Paulo, May 2010

# MARIJUANA COMPOUNDS

+ 80 cannabinoids

CBD and THC: main cannabinoids in *Canabis sativa* with similar structures

Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. Y. Giomi, Raphael Mechoulam. J. Am. Chem. Soc. 86, 1964: 1646.

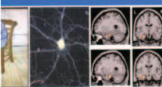
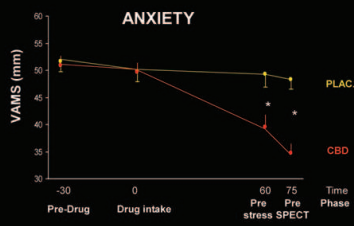





Neuropsychopharmacology, 29(4), 417-426  
© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.05.010  
www.elsevier.com/locate/neuropharm

Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow

José Alexandre de Souza Crippa<sup>1\*</sup>, Antonio Waks Szabo<sup>2</sup>, Carolina El Combe<sup>1</sup>, Lucas Watanabe<sup>1</sup>, Ricardo Guimarães<sup>1</sup>, Lúcia Fátima<sup>1</sup>, Faís M. Assarelli-Miranda<sup>1</sup>, Jaime Eduardo Costa Horta<sup>1</sup>, Philip K. Pickens<sup>3</sup> and Gonzalo Pineda Pardo<sup>1</sup>

Neuropsychopharmacology  
Volume 29, Number 4, February 2004  
www.elsevier.com/locate/neuropharm

**ANXIETY**

**SPECT**

CBD increased rCBF in the left parahippocampal gyrus

Crippa et al., 2004 – Neuropsychopharmacology, 29: 417 - 426



# Searching for the Neural correlates of CBD and THC

fMRI  
FMRP/USP (Brazil) – IoP (UK)



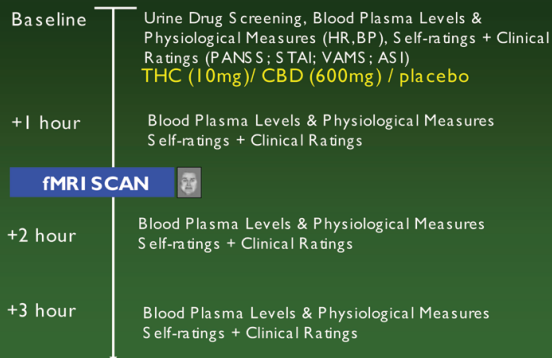
## fMRI Methods – Subjects



- Fifteen healthy English-speaking right-handed males
  - Mean age 26.67, SD 5.7, age range 18-35
  - Mean IQ was 98.67 SD 7.0
- Inclusion Criteria
  - A. Who have used cannabis fifteen times or less in their life,
  - B. No cannabis use in the last month,
  - C. No personal or familial psychiatric illness; no alcohol or other significant drug abuse
- Urine drug screen analyses for recreational drug use.

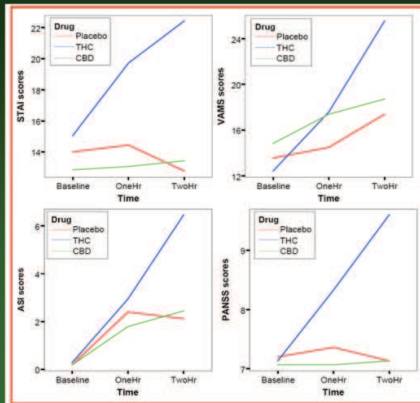
Fusar-Poli et al Arch Gen Psych 2009

## Overview of Design



## Results – Timecourse of symptom scores

1. No significant differences at the baseline
2. Mean anxiety (STAI), intoxication (ASI), anxiety (VAMS), PANSS scores were increased following THC as compared to placebo
3. No significant differences between CBD and placebo conditions.



## Methods – fMRI paradigm

(Surguladze et al. 2005)

1. Event-related fMRI design
2. 10 different facial identities, each identity expressing :



neutral



50% fearful



100% fearful

3. During the interstimulus interval (from 3s to 8s according to a Poisson distribution), individuals viewed a fixation cross
4. Subjects were requested to decide on the gender of face stimuli

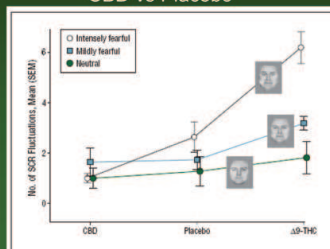
Fusar-Poli et al Arch Gen Psych 2009

## Distinct Effects of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing

Paolo Fusar-Poli, MD, Jose A. Crippa, MD, PhD, Sagnik Bhattacharyya, MD, Stefan J. Borgwardt, MD, PhD, Paul Allen, PhD, Rosca Martin-Santos, MD, PhD, Marc Sprod, MD, PhD, Simon A. Surguladze, MD, PhD, Colin D'Cruz, PhD, Zeynep Anilkan, MD, PhD, Antonio W. Ziajka, MD, PhD, Philip K. McGuire, MD, PhD

## Results – Performance

CBD vs Placebo

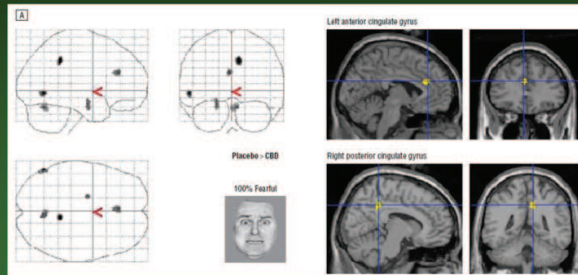


Fusar-Poli et al Arch Gen Psych 2009

## Results fMRI – Effects of CBD



Brain areas where CBD attenuated activation during processing of 100% fearful faces

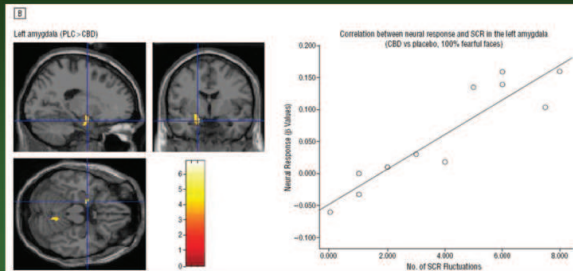


Fusar-Poli et al Arch Gen Psych 2009

## Results fMRI – Effects of CBD



CBD effect in the left amygdala



Fusar-Poli et al Arch Gen Psych 2009

## Results fMRI – Effects of CBD



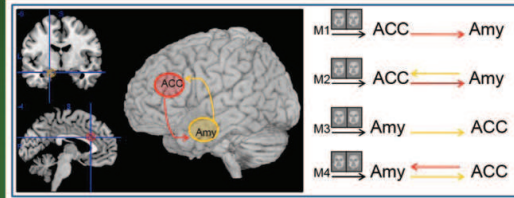
### CBD and the amygdala

- The amygdala is central to the neural networks subserving fear processing
- It is normally activated when subjects are presented with fearful compared with neutral faces
- Patients with amygdalar lesions are impaired at recognizing fearful faces
  
- Electrical stimulation of the amygdala enhances the SCR in experimental animals, and the SCR during emotional processing in humans is correlated with activity in the amygdala

### Modulation of effective connectivity during emotional processing by $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol

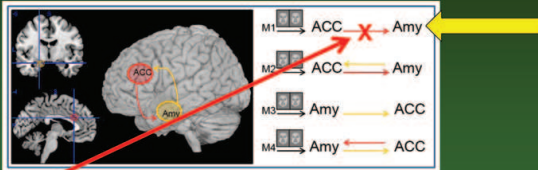
Paolo Fusar-Poli<sup>1,5</sup>, Paul Allen<sup>1</sup>, Sagnik Bhattacharyya<sup>1</sup>, José A. Crippa<sup>2,6</sup>, Andrea Mechelli<sup>1</sup>, Stefan Borgwardt<sup>1,4</sup>, Rocio Martin-Santos<sup>1</sup>, Marc L. Seal<sup>1,5</sup>, Colin O'Carroll<sup>1</sup>, Zerrin Atakan<sup>1</sup>, Antonio W. Zuardi<sup>7</sup> and Philip McGuire<sup>1</sup>

Competing Dynamic Causal Models of effective connectivity between the left amygdala (Amy) and the anterior cingulate cortex (ACC):



### Results – Effective connectivity

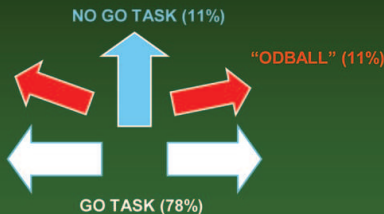
In the best physiological model (placebo condition), driving inputs entered via the anterior cingulate and forward intrinsic connectivity were specified between the amygdala and the anterior cingulate.



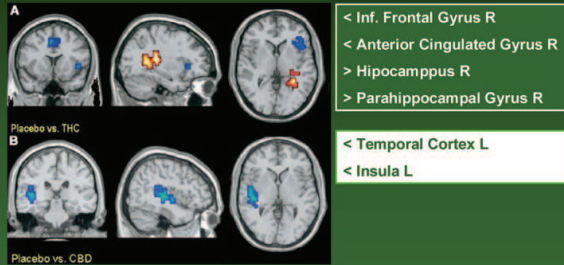
**CBD** but not **THC** disrupted forward connectivity between these regions during the neural response to intensely fearful faces.

### Neural Basis of $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition

Stefan J. Borgwardt, Paul Allen, Sagnik Bhattacharyya, Paolo Fusar-Poli, Jose A. Crippa, Marc L. Seal, Valter Fraccaro, Zerrin Atakan, Rocio Martin-Santos, Colin O'Carroll, Katya Rubia, and Philip K. McGuire  
 BIOL PSYCHIATRY 2008;64:966–973  
 © 2008 Society of Biological Psychiatry



## Neural Basis of $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition

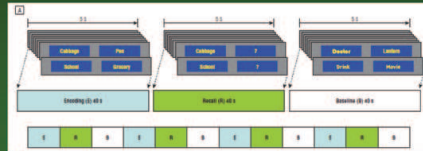


### ORIGINAL ARTICLE

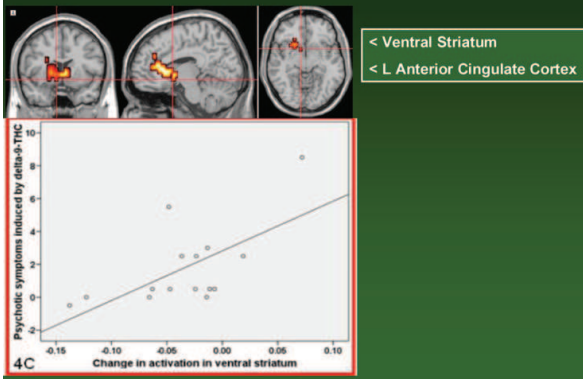
## Modulation of Mediotemporal and Ventrostriatal Function in Humans by $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol

A Neural Basis for the Effects of Cannabis sativa on Learning and Psychosis

Sagnik Bhattacharyya, MD; Paolo Fusar-Poli, MD; Stefan Borgwardt, MD; Rocio Martin-Santos, MD, PhD; Chiara Nosarti, PhD; Colin O'Carroll, PhD; Paul Allen, PhD; Marc L. Seal, PhD; Paul C. Fletcher, PhD, FRCPsych; Just A. Cripps, MD, PhD; Vincent Giampietro, PhD; Andrea Mechelli, PhD; Serrin Alsham, FRCPsych; Philip McGuire, PhD, FRCPsych



## THC - RECALL



Neuropsychopharmacology (2009), 1 - 11  
© 2009 Future Publishing Group. All rights reserved 0959-2688/09 \$32.00

## Opposite Effects of $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology

Sagnik Bhattacharyya<sup>1</sup>, Paul D Morrison<sup>2</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>1,3</sup>, Rocio Martin-Santos<sup>1,4</sup>, Stefan Borgwardt<sup>1,5</sup>, Toby Winton-Brown<sup>1</sup>, Chiara Nosarti<sup>6</sup>, Colin M O'Carroll<sup>7</sup>, Marc Seal<sup>8</sup>, Paul Allen<sup>1</sup>, Mitul A Mehta<sup>9</sup>, James M Stone<sup>1</sup>, Nigel Tunstall<sup>1</sup>, Vincent Giampietro<sup>10</sup>, Shitij Kapur<sup>11</sup>, Robin M Murray<sup>1</sup>, Antonio W Zuardi<sup>12,13</sup>, José A Crippa<sup>12,13</sup>, Zerrin Atakan<sup>1</sup> and Philip K McGuire<sup>1</sup>

**Verbal Memory**

**Fearful Faces**

**Response Inhibition**

**Visual Processing**

### OPPOSITE EFFECTS OF THC AND CBD ON HUMAN BRAIN FUNCTION

**Parahippocampal activation**  
Response Inhibition Task

Condition	Mean activation (z-score)
$\Delta$ -9-THC	~0.00
Placebo	~0.00
CBD	~0.00

**Occipital activation**  
Visual processing

Condition	Mean activation (z-score)
$\Delta$ -9-THC	~0.00
Placebo	~0.00
CBD	~0.00

### OPPOSITE EFFECTS OF THC AND CBD ON HUMAN BRAIN FUNCTION

**Striatal activation**  
Word retrieval Task

Condition	Mean striatal activation (z-score)
$\Delta$ -9-THC	~0.00
Placebo	~0.00
CBD	~0.00

## OPPOSITE EFFECTS OF THC AND CBD ON HUMAN BRAIN FUNCTION

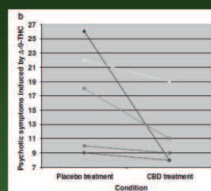
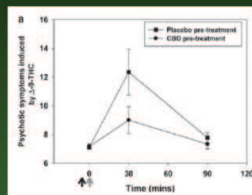
### Subjects

- Six (3 M; 3F) healthy English-speaking right-handed
  - Mean age 25.6 (8.2), age range 21-42
  - Mean Cannabis use 150 times
- Inclusion Criteria
  - A. No cannabis use in the last month,
  - B. No personal or familiar psychiatric illness; no alcohol or other significant drug abuse
- Urine drug screen analyses for recreational drug use.

## OPPOSITE EFFECTS OF THC AND CBD ON HUMAN BRAIN FUNCTION

- Repeated measures, pseudorandomized, double-blind
- Within-subject design 'Pretreatments,'
  - CBD (5 mg) or
  - Placebo were administered IV immediately before IV THC (1.25 mg)
- Positive psychotic symptoms were assessed at baseline and at 30 and 90 min post-THC, by an independent psychiatrist using the PANSS rating scale

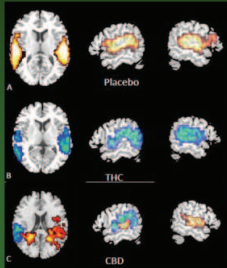
## OPPOSITE EFFECTS OF THC AND CBD ON HUMAN BRAIN FUNCTION



## Modulation of auditory processing by THC and Cannabidiol



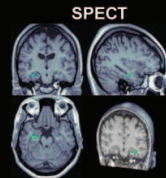
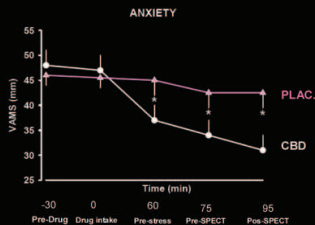
Auditory stimulation blocks, each lasting 24 seconds, subjects listened passively through headphones to neutral words read at 30, 60 or 90 words per minute.



Opposite effects in the posterior superior temporal gyrus homologue to Wernicke's area

## Searching for the Clinical Use of CBD

### Social Anxiety Disorder Regional Cerebral Blood Flow (SPECT)

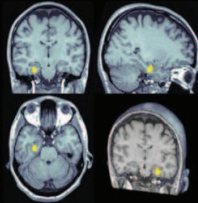


CBD reduced rCBF in the left parahippocampal gyrus



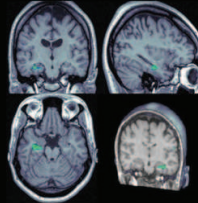
## Social Anxiety Disorder Regional Cerebral Blood Flow (SPECT)

Healthy Subjects\*



\* Crippa et al., 2004

Social Phobics\*\*



\*\* Crippa et al., in press

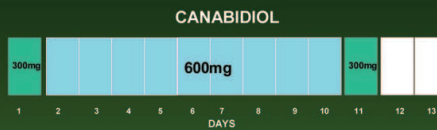
## Cannabis Withdrawal Syndrome

- 19-year-old girl
- 4-8 joints/day since she was 13
- Great deal of time spent obtaining and using
- Spent all of her salary to buy cannabis
- Social and occupational activities given up to continued use despite memory, attention and concentration problems

• Tried to quit 4 times, presenting:

- Irritability
- Anxiety
- Sleep difficulties including nightmares
- Chills, appetite loss
- Headache
- Restlessness
- HUGE craving
- Sweating
- Among other symptoms

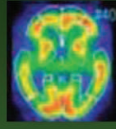
## Cannabis Withdrawal Syndrome



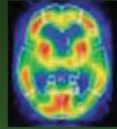
**NO WITHDRAWAL SYMPTOMS ASSESSED BY THE:**

- Marijuana Withdrawal Symptom Checklist
- Withdrawal Discomfort Score
- Hamilton anxiety scale (HAMA)
- Clinician-Administered Dissociative States Scale

# Cannabis Withdrawal Syndrome



Before (day 1)



After (day 13)

**INCREASED GLOBAL CBF AFTER CBD TREATMENT**

## Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry

José Alexandre S. Crippa<sup>1,2</sup>, Antonio Waldo Zuardi<sup>1,2</sup>, Jaime E. C. Hallak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience and Behavioral Sciences, Ribeirão Preto Medical School (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>2</sup>INCT Translational Medicine (CNPq), Ribeirão Preto, SP, Brazil *Revista Brasileira de Psiquiatria* • vol 32 • Suppl 1 • may/2010 • 556

**Table 1 – Possible uses of cannabidiol in psychiatry**

Use	Level of evidence
<b>Psychosis</b>	
Schizophrenia	+++
Associated with Parkinson's disease	++
Cannabis-induced	++
Associated with epilepsy	?
High risk for psychobesedrominal	?
<b>Anxiety</b>	
Healthy	++
Cannabis induced	++
Social anxiety disorder	++
Post-traumatic stress disorder	?
Panic disorder	?
<b>Mood disorders</b>	
Affective disorder (mania)	-
Depression	+
<b>Abstinence syndrome</b>	
Cannabis	++
Heroin	+
Tobacco	?
Other substances	?
<b>Sleep disorders</b>	
Insomnia	++

+++ strong evidence (controlled clinical trials in humans)  
 ++ moderate evidence (single controlled trials and/or non-controlled trials in humans)  
 + some evidence (studies in animals)  
 - absence of evidence (studies in humans and/or animals)  
 ? treatment rationale

## Conclusions



- CBD but not THC disrupted the physiological effective connectivity between anterior cingulate and amygdala
- THC and CBD had opposite effects on activation relative to placebo in:
  - Striatum during verbal recall
  - Hippocampus during the response inhibition task
  - Amygdala when subjects viewed fearful faces
  - Superior temporal cortex listening to speech
  - Occipital cortex during visual processing
- Future Neuroimaging studies of CBD in different psychiatric conditions are desirable and opportune

## Acknowledgements

### UK

Paolo Fusar-Poli  
Sagnik Bhattacharyya  
Marc Seal  
Zerrin Atakan  
Colin O'Carroll  
Stefan Borgwardt  
Rocio Martin-Santos  
Andrea Mechelli  
Philip McGuire

### BRAZIL

Antonio Waldo Zuardi  
Jaime Hallak  
Mateus Bergamaschi  
Guilherme Derenusson  
Geraldo Busatto Filho  
Lauro Wichert-Ana  
Paulo M Azevedo-Marques  
Fábio Duran  
Alaor Santos-Filho  
Maria C. Freitas Ferrari  
José Baddini  
Marcos N. H. Chagas



# Pesquisas em Animais Sugerindo Futuro Uso Terapêutico dos Canabinóides

*Rafael Mariano de Bitencourt, Reinaldo Naoto Takahashi*

*Departamento de Farmacologia – UFSC/Brasil*

## **Abstract**

### **Animal Research with Cannabinoids Suggesting Future Therapeutical Uses**

Apart from their widespread recreational abuse, the psychoactive preparations of the plant *Cannabis sativa* are known for medicinal purposes for millenia. However, only over the last two decades have seen renewed interest in medicinal *Cannabis* probably stemming from the recent discovery of endocannabinoid (eCB) system and consequent increase in the understanding of the actions of exogenous *Cannabis*. Endocannabinoids appear to control pain, anorexia, emesis, inflammation, multiple sclerosis, neurodegenerative disorders and mood state, to name just a few. The possibility of targeting the eCB system and the presence of pharmaceutical preparations now in the market on several countries represent the most recent examples of how studies on medicinal *Cannabis* and on the mechanisms of their biological effects can become the source of novel strategies in the development of new therapeutics. This chapter will focus on the emerging research in our lab on the effects of cannabinoids using animal models.

Initially we examined the effects of AM 404, an eCB uptake/metabolism inhibitor and the phytocannabinoid cannabidiol (CBD), a non-psychoactive component of *Cannabis*, on the extinction of contextual fear memories in rats, an experimental model of post-traumatic stress disorder, PTSD. Injection of AM404 (1.0 µg/µl, i.c.v.) and CBD (2.0 µg/µl, i.c.v.) facilitated the extinction of contextual fear memory, with long-lasting effects. This response was antagonized by the CB1-selective antagonist SR141716A (0.2 mg/kg, i.p.), suggesting the involvement of these receptors in the facilitation of extinction by these drugs. Taken together, our results confirm and extend other lines of evidence suggesting a role of the eCB system in the modulation of emotional states and show for the first time that CBD, a non-psychoactive phytocannabinoid could be an interesting pharmacological approach to reduce the anxiogenic effects of stress and promote the extinction of

fear memories. In addition, ongoing studies in this laboratory highlight the importance of animal models for cannabinoid translational research.

## Resumo

Além do uso recreativo indiscriminado, as preparações psicoativas da planta *Cannabis sativa* para fins medicinais são conhecidas há milênios. No entanto, apenas nas duas últimas décadas é que tivemos o interesse do uso medicinal da *Cannabis* renovado. Provavelmente, este interesse recente se deva as últimas descobertas do Sistema endocanabinóide (eCB) e o conseqüente aumento no entendimento das ações exógenas da *Cannabis*. Os eCB desempenham importante papel no controle da dor, anorexia, vômito, inflamação, esclerose múltipla, transtornos neurodegenerativos e estado de humor, para citar apenas algumas de suas funções. A possibilidade do Sistema eCB como alvo terapêutico e a presença de preparações farmacêuticas que envolvam a *Cannabis* no mercado de vários países, representam os exemplos mais recentes de como os estudos sobre o uso medicinal da *Cannabis* e seus respectivos mecanismos de ação podem se tornar fonte de novas estratégias para o desenvolvimento de novas terapias. Este capítulo irá focalizar as pesquisas atualmente em desenvolvimento em nosso laboratório sobre os efeitos dos canabinóides utilizando modelos animais.

Inicialmente, examinamos os efeitos do AM404, um inibidor da recaptação de anandamida, e do fitocanabinóide cannabidiol (CBD), um componente não psicoativo da *Cannabis* sobre a extinção do condicionamento aversivo (CA) contextual em ratos, um modelo experimental do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A administração i.c.v. de AM404 (1,0 µg/µl) e CBD (2,0 µg/µl) facilitou a extinção do CA contextual, sendo que estes efeitos prevaleceram mesmo na ausência de drogas. Estes efeitos foram revertidos pela administração prévia do antagonista dos receptores CB<sub>1</sub>, SR141716A (0,2 mg/kg, i.p.), sugerindo então o envolvimento destes receptores nos efeitos facilitatórios destas drogas sobre a extinção do CA contextual. Nossos resultados confirmam e estendem outras linhas de evidências que sugerem um papel do sistema eCB na modulação de estados emocionais e mostra pela primeira vez que o CBD, um fitocanabinóide não psicoativo, pode ser uma interessante abordagem farmacológica para reduzir os efeitos ansiogênicos do estresse e promover a extinção de memórias relacionadas a eventos traumáticos. Além disso, os estudos em andamento neste laboratório salientam a importância do uso de modelos animais para a pesquisa translacional de canabinóides.

## Introdução

- *Aspectos históricos e uso da Cannabis sativa*

Embora a *Cannabis* seja mais conhecida em sociedades ocidentais pelo uso recreativo de suas preparações populares, do tipo maconha e haxixe, seu potencial terapêutico vem sendo cientificamente avaliado desde o século XIX (1). No entanto, no início do século XX, o uso e a pesquisa com *Cannabis* sofreram um considerável declínio, principalmente nos Estados Unidos da América (EUA), devido a questões sócio-políticas. Esta situação ficou ainda mais drástica quando, em 1937, o Congresso Americano criou o decreto de proibição da maconha (Marijuana Tax Act) que banuiu o cultivo, comercialização e uso dos derivados desta planta (2). Estas questões sócio-políticas dificultaram ainda mais os estudos a cerca desta planta e, principalmente, em relação ao seu potencial terapêutico (1).

Os estudos químicos desta planta levaram, primeiramente, a identificação de dois constituintes não psicoativos, canabinol e canabidiol (CBD) e, finalmente, a identificação do principal constituinte psicoativo da *Cannabis*, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), em 1964 pelo pesquisador Raphael Mechoulam (1, 3). Embora o CBD tenha sido considerado, à primeira vista, como um constituinte não psicoativo, existem evidências experimentais sugerindo o oposto, tanto em seres humanos (4) como também em animais (5). Hoje em dia sabe-se que a *Cannabis* é constituída por pelo menos 66 compostos conhecidos como canabinóides ou fitocannabinóides, sendo destes, geralmente, o  $\Delta^9$ -THC e o CDB os mais abundantes na planta (6).

- A descoberta do sistema endocanabinóide (eCB)

Evidências da existência de receptores canabinóides só foram confirmadas em meados dos anos 80 quando Howlett demonstrou que os canabinóides inibem a produção de AMPc (adenosina monofosfato cíclica) em cultura de células (7), sugerindo um sistema de transdução mediado pela ativação de receptores acoplados a proteínas  $G_i$  (8-10). Este achado foi seguido pelo ensaio de ligação com radioativos (*binding*) para receptores canabinóides (11), localização destes receptores (12) e, finalmente, clonagem e seqüenciamento do primeiro receptor canabinóide, denominado  $CB_1$  (13).

Os receptores  $CB_1$  são expressos predominantemente em tecidos nervosos da periferia e do sistema nervoso central (SNC) e podem ser encontrados em maiores concentrações em fibras axonais, especialmente localizadas em botões terminais de neurônios pré-sinápticos (14). Devido a esta localização, aliado ao fato de atuarem inibindo a adenilato ciclase, estes receptores podem mediar à inibição

da liberação de outros neurotransmissores (15). A ampla distribuição dos receptores CB<sub>1</sub> lhes confere a característica de serem os principais mediadores dos efeitos centrais conhecidos dos canabinóides (16). Estudos mais detalhados mostram que os receptores CB<sub>1</sub> são amplamente encontrados na região da amígdala, principalmente em terminais pré-sinápticos de neurônios GABAérgicos, podendo atuar inibindo esta neurotransmissão nesta região (17). Além do mais, os receptores CB<sub>1</sub> encontrados nesta região parecem estar crucialmente envolvidos no controle de diversos estados emocionais como na extinção de memórias aversivas (18).

A descoberta dos receptores canabinóides levou ao desenvolvimento de uma série de bioensaios *in vitro* que podem ser usados para monitorar a ativação ou bloqueio destes receptores, ou seja, auxiliar no desenvolvimento de agonistas ou antagonistas (19). Usando da lógica de que uma substância canabinóide endógena exibiria as mesmas propriedades lipofílicas dos já conhecidos canabinóides (oriundos da *Cannabis*), Devane e colaboradores (1992) utilizaram extratos de cérebro de suínos e isolaram compostos endógenos que se ligavam aos receptores canabinóides CB<sub>1</sub> (20). Surgiam então os primeiros endocanabinóides (eCB), nome dado aos compostos endógenos que possuem a capacidade de ativar receptores canabinóides. O primeiro destes compostos foi a etanolamina do ácido araquidônico, o qual recebeu o nome de anandamida, uma palavra derivada do sânscrito, que significa “êxtase” (21).

Há indícios de que os eCB, ao contrário dos neurotransmissores clássicos, sejam sintetizados sob demanda, e rapidamente liberados pelos neurônios em decorrência de atividade elétrica induzida por despolarização e conseqüente influxo de íons cálcio (22). Uma vez sintetizada, a anandamida pode agir como mensageiro retrógrado, sendo liberada pela pós-sinapse, difundindo-se para a pré-sinapse até alcançar os receptores canabinóides. Ao ligar-se nestes receptores, a anandamida atua diminuindo a liberação de outros neurotransmissores por interferir em uma etapa dependente de cálcio no processo de liberação de vesículas sinápticas (23). A inativação da anandamida ocorre por dois processos cooperativos, a recaptção e a degradação. Ainda que um transportador específico não tenha sido identificado, a recaptção da anandamida da fenda sináptica é saturável, dependente de energia e sensível a ação de inibidores, típico de um processo mediado por carreadores protéicos (24-26). Depois de recaptada, a anandamida sofre a ação de uma enzima de degradação específica, a amido hidrolase de ácidos graxos (FAAH, do inglês *fatty acid amid hydrolase*), que é responsável pela hidrólise da anandamida em etanolamina e ácido araquidônico (27).

- Desenvolvimento e caracterização farmacológica de ligantes para os receptores canabinóides

Além dos compostos naturalmente encontrados na *Cannabis* ( $\Delta^9$ -THC e CBD) e dos já descritos eCB, a indústria farmacêutica tem desenvolvido diversos compostos que agem no sistema canabinóide. Uma classe bastante importante de agonistas canabinóides que surgiram recentemente foram os aminoalquilindóis, que foram as primeiras moléculas desenvolvidas com atividade canabiméticas e sem similaridade estrutural com o  $\Delta^9$ -THC (ex. WIN55212) (15).

Outro grande avanço subsequente à descoberta dos receptores canabinóides foi o desenvolvimento de antagonistas seletivos para estes receptores. O primeiro antagonista dos receptores canabinóides tipo CB<sub>1</sub> de que se tem notícia foi o SR141716A (rimonabanto), desenvolvido em 1994 por Rinaldi-Carmona e colaboradores (28).

Existe também uma terceira classe de ferramentas farmacológicas que atuam, diferentemente dos agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides, ao interferirem com o metabolismo dos eCB. O primeiro e mais bem estudado entre os inibidores da recaptção/degradação de eCB é o AM404, um derivado estrutural da anandamida que age como substrato falso para o suposto transportador e para a enzima de degradação da anandamida. Como resultado tem-se a elevação dos níveis deste eCB e conseqüente potencialização dos seus efeitos *in vivo* (29).

- O sistema eCB como alvo terapêutico nos transtornos de ansiedade

A descoberta do sistema eCB tem sido de grande impacto, não apenas sobre a farmacologia dos fitocannabinóides e seus análogos sintéticos, mas também sobre a farmacologia dos eCB nos eventos fisiológicos e patológicos que estes podem estar envolvidos (15).

Evidências têm sugerido que alterações no sistema eCB podem estar relacionadas a vários distúrbios como, obesidade, diminuição da fertilidade esclerose múltipla, alguns tipos de dor, câncer, algumas doenças cardiovasculares e intestinais, esquizofrenia, e transtornos relacionados a ansiedade (revisado em 15). Dos transtornos relacionados à ansiedade destacamos o Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT), o qual está diretamente ligado a recordação indevida de eventos traumáticos, e que tem se mostrado de difícil tratamento perante a limitada farmacoterapia que se dispõe atualmente (30). Neste sentido, alguns estudos têm mostrado o potencial terapêutico do sistema eCB no tratamento deste tipo de transtorno através da facilitação extinção das memórias traumáticas (31), como veremos mais adiante no texto.



Tendo em vista as várias ações exercidas pelos canabinóides exógenos no cérebro e as recentes descobertas da relevância dos eCB em uma série de funções fisiológicas, existe um interesse emergente no papel dos canabinóides como moduladores dos estados emocionais e de memória (32). Estes efeitos são sustentados pela densa expressão de receptores canabinóides CB<sub>1</sub> e a presença de eCB em regiões cerebrais conhecidas por desempenhar um importante papel nos comportamentos de ansiedade e nos processos de aprendizado de memórias aversivas, incluindo amígdala e hipocampo (33).

Dentre as etapas envolvidas durante o processo de memória (aquisição, consolidação, evocação e extinção ou reconsolidação) destacamos uma importante e pouco compreendida que é etapa de extinção da memória. Dadas as semelhanças entre os procedimentos de extinção e as psicoterapias baseadas em exposição usadas para o tratamento de distúrbios de medo em humanos (34), acredita-se que o sistema eCB pode representar um novo alvo farmacológico para o tratamento de distúrbios de ansiedade relacionados à recordação de eventos traumáticos, como fobias específicas e TEPT (18, 31).

- Comportamento defensivo, memórias aversivas e modelos animais de ansiedade e medo

O aprendizado emocional é extremamente necessário para que o indivíduo possa sobreviver e até mesmo prosperar. Assim, a forma mais simples de regulação das respostas emocionais é a extinção, na qual a resposta condicionada a um estímulo diminui quando o reforço (estímulo) é omitido. No entanto, em certos momentos este mecanismo de extinção pode não ocorrer de forma satisfatória e as respostas emocionais podem se tornar exageradas ou começarem a ocorrer em situações inapropriadas, caracterizando um distúrbio de ansiedade. Neste caso, agentes farmacológicos que viessem a promover a facilitação da extinção destas memórias poderiam ser úteis se somados a terapias cognitivo-comportamentais (35). Para isso, os modelos animais têm contribuído de forma bastante importante na triagem deste tipo de composto farmacológico. Neste sentido, dois dos modelos animais mais populares no estudo de comportamentos defensivos condicionados e inatos são, respectivamente, o modelo de condicionamento aversivo (CA) e o labirinto em cruz elevado (LCE).

Basicamente, um modelo animal de CA implica no aprendizado de que certos estímulos ambientais (pistas cognitivas) estão relacionados a eventos aversivos. Um estímulo condicionado (EC), inicialmente neutro e incapaz de provocar reação comportamental explícita, adquire a capacidade de provocar reações comportamentais após a associação a um estímulo incondicionado (EI) aversivo.

Assim que a associação EC-EI é aprendida e os animais são re-expostos ao EC, uma série de respostas comportamentais de medo condicionado ocorre, incluindo o comportamento de congelamento (36). Um tipo de CA bastante utilizado é o CA contextual que é realizado com a associação do EI a estímulos variados, de múltiplas modalidades sensoriais e que requerem a sua integração em uma representação única do ambiente, denominada de contexto, o que confere um EC bastante complexo (37). Um modelo de CA, como qualquer modelo animal de aprendizado e memória, possui diversas etapas relacionadas aos processos mnemônicos de aquisição, consolidação, evocação e extinção ou reconsolidação, todas passíveis de manipulação farmacológica e com grande importância biológica. A etapa de extinção de uma memória aversiva, enfoque deste capítulo, pode ser estudada através da submissão do animal a várias exposições prolongadas e não-reforçadoras do EC, o que tende a enfraquecer as respostas de medo (38). Esta perda da relevância caracteriza o fenômeno de extinção, ou seja, é formada uma nova associação EC-“ausência de EI” que se sobrepõe a associação EC-EI inicialmente realizada (39). Pode-se dizer que a extinção de uma memória não é apenas um evento simples como um “esquecimento” ou um “apagar”, e sim um conjunto de flexibilidades comportamentais, uma adaptação às alterações ambientais ou até mesmo uma forma de inibição, o que caracterizaria um novo aprendizado (35). Embora as pesquisas neurocientíficas acerca da extinção tenham evoluído muito nos últimos anos, ainda não se sabe ao certo quais mecanismos neurais regulam esta forma de aprendizado. Dificilmente uma única estrutura poderá ser responsável por este fenômeno e, provavelmente, uma série de estruturas chave, incluindo amígdala basolateral (BLA), córtex pré-frontal e hipocampo devem estar interagindo para que esse processo ocorra. O modelo do LCE, anteriormente mencionado, consiste num aparelho com áreas abertas (expostas) e fechadas (protegidas) que pode ser explorado livremente pelo animal. Consistente com a idéia de que lugares abertos provocam reações comportamentais semelhantes à ansiedade em animais, ratos expostos ao LCE tendem a entrar menos vezes e permanecer menos tempo nas áreas expostas do labirinto em comparação às áreas protegidas. Estas medidas comportamentais no LCE foram validadas farmacologicamente, etologicamente e fisiologicamente. Primeiro, a administração de benzodiazepínicos, ansiolíticos clássicos, aumenta o número de entradas e o tempo de permanência nas áreas abertas do LCE, enquanto manipulações ansiogênicas tendem a reduzir estes parâmetros (40, 41). O LCE também pode ser utilizado para se avaliar a ansiogênese causada pela recordação de experiências aversivas em uma modificação experimental conhecida como LCE potencializado pelo medo (42).

A densa expressão dos receptores canabinóides CB<sub>1</sub> e a presença de eCB nas regiões cerebrais as quais se acredita desempenhar funções nos processos de extinção de memórias aversivas levaram a crer na participação deste sistema como possível modulador destas respostas. De fato, estudos recentes têm mostrado

a participação indispensável dos receptores CB<sub>1</sub> nos processos de extinção de memórias aversivas (18), e sugerido que o aumento dos níveis de eCB possa levar a efeitos tipo ansiolíticos e a facilitação da extinção do CA em animais (31).

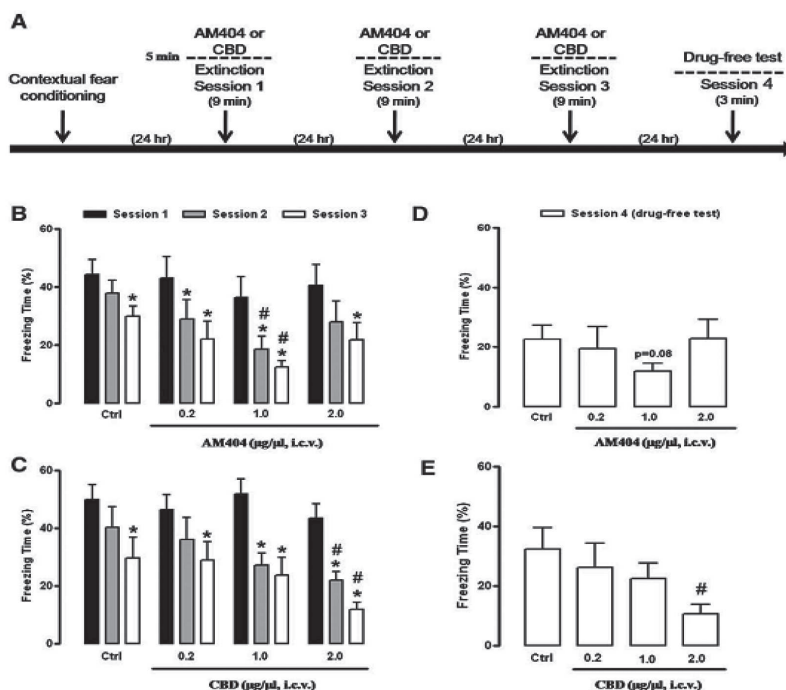
## Resultados

- Novas evidências para o uso de canabinóides no tratamento de transtornos de ansiedade

**a)** A administração central de Canabidiol (CBD) e de AM404 facilita a extinção de memórias aversivas em ratos:

Um estudo nosso publicado recentemente, no ano de 2008, na revista *European of Neuropsychopharmacology* (18, 849-59) mostrou o que até então não se tinha muito conhecimento, ou seja, é possível induzir a facilitação da extinção de uma memória aversiva por um canabinóide de origem exógena (da própria planta).

Neste estudo, a administração no sistema nervoso central (SNC) de CBD, o maior constituinte da planta *Cannabis sativa*, promoveu a facilitação da extinção do CA contextual em ratos (fig. 1). Por se tratar de um componente da *Cannabis* que não possui os mesmos efeitos do  $\Delta^9$ -THC e por já ter sido testado com eficácia e segurança em humanos (4) este achado se mostrou promissor a novas farmacoterapias direcionadas ao tratamento de transtornos que envolvam a rememoração de eventos traumáticos. Neste mesmo estudo também se observou a facilitação da extinção do CA contextual através da administração central de AM404, um inibidor da recaptção de anandamida (fig 1). Este efeito facilitatório promovido pelo AM404, que por sinal foi bastante semelhante ao observado com a administração de CBD, veio reforçar achados de estudos recentes os quais mostram a importância do sistema eCB no processo de extinção dessas memórias.

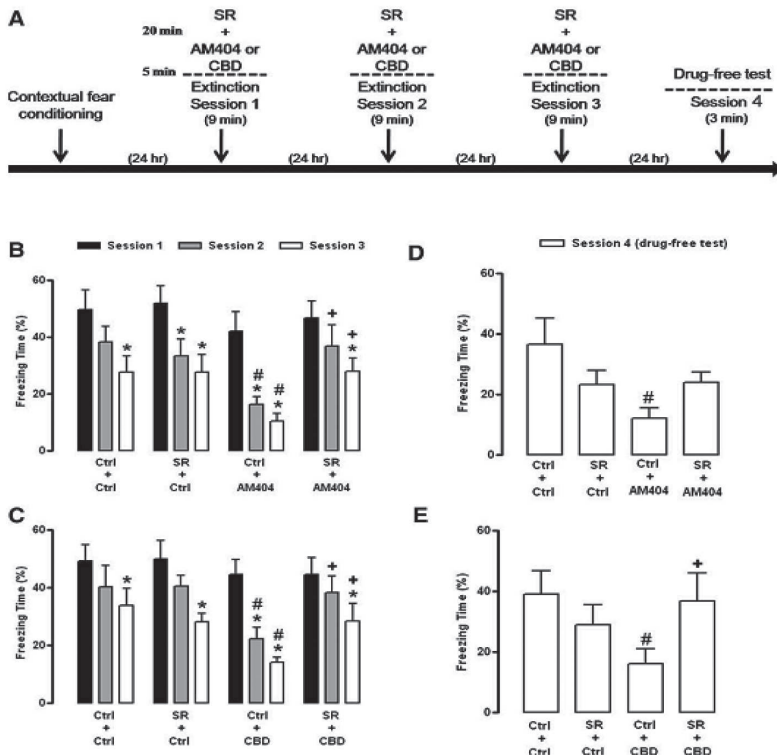


**Figura 1** – Efeitos da administração i.c.v. de AM404 (0,2; 1,0; 2,0 µg/µl) e CBD (0,2; 1,0; 2,0 µg/µl) na extinção do CA contextual. (A) Representação esquemática do procedimento utilizado no experimento 1. (B) Média ± E.P.M. da % de tempo de congelamento expressa pelos animais tratados com AM404 ou CBD e submetidos a 3 exposições de 9 min à gaiola de condicionamento, com intervalo de 24 h (cada barra representa os dados de uma sessão). (C) Média e E.P.M. da % do tempo de congelamento expressa pelos mesmos grupos de animais durante uma única exposição de 3 min à gaiola de condicionamento, na ausência de tratamento farmacológico, 24 h após a última sessão de extinção. \* $p < 0,05$  comparado à primeira sessão do respectivo grupo. # $p < 0,05$  comparado à respectiva sessão do grupo controle (teste LSD de Fisher).

**b)** A função dos receptores canabinóides do tipo  $CB_1$  nos efeitos facilitatórios do CBD e do AM404:

No intuito de entender quais possíveis mecanismos de ação do CBD e do AM404 estariam exercendo seus efeitos facilitatórios sobre a extinção do CA contextual, os autores elaboraram um experimento onde os animais foram pré-tratados com um antagonista dos receptores  $CB_1$ , o SR141716A. Neste experimento o SR foi capaz de prevenir a facilitação da extinção do CA promovida por ambos, CBD e AM404 (fig 2). Este resultado deixou clara a participação dos receptores  $CB_1$  nos efeitos facilitatórios promovidos pelo CBD e AM404, explicando, pelo menos em parte, o mecanismo pelo qual estas drogas estariam exercendo seus efeitos. No

caso do CBD, embora os resultados deixem bastante claros seus efeitos facilitatórios via receptor CB<sub>1</sub>, ainda não se sabe bem ao certo como ele estaria exercendo este efeito visto que o CBD tem baixa afinidade por este tipo de receptor (43). Uma explicação é que o CBD estaria inibindo a recaptação e/ou degradação de eCB (44), sugerindo que o aumento dos níveis endógenos destes eCB seja um mecanismo de ação em comum para o CBD e AM404 nos resultado observados.

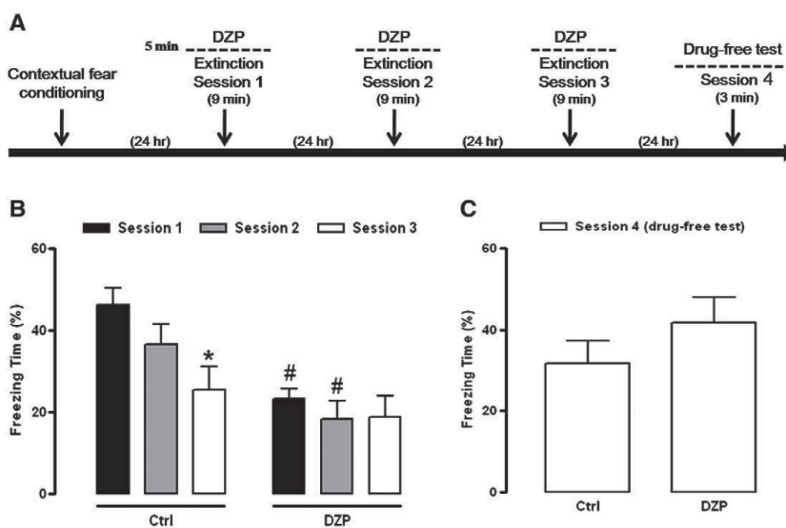


**Figura 2** – Efeitos do antagonista dos receptores canabinóides CB<sub>1</sub> SR141716A (0,2 mg/kg; i.p.) nos efeitos facilitatórios do AM404 (1,0 µg/µl; i.c.v.) e do CBD (2,0 µg/µl; i.c.v.). (A) Representação esquemática do procedimento utilizado no experimento 3. (B) Média ± E.P.M. da % de tempo de congelamento expressa pelos animais pré-tratados com SR e tratados com AM404 ou CBD e submetidos a 3 exposições de 9 min à gaiola de condicionamento, com intervalo de 24 h (cada barra representa os dados de uma sessão). (C) Média e E.P.M. da % do tempo de congelamento expressa pelos mesmos grupos de animais durante uma única exposição de 3 min à gaiola de condicionamento, na ausência de tratamento farmacológico, 24 h após a última sessão de extinção. \*p<0,05 comparado à primeira sessão do respectivo grupo. #p<0,05 comparado à respectiva sessão do grupo controle. +p<0,05 comparado a respectiva sessão do grupo Ctrl+AM404/CBD (teste LSD de Fisher).

### c) Efeitos sobre a extinção de memórias aversivas ou apenas efeitos tipo ansiolítico?

Apesar das evidências bastante contundentes de que os efeitos do AM404 e do CBD ocorrem sobre a facilitação da extinção de memórias por exemplo, não haver diferença entre os grupos na primeira sessão e o grupo testado sem injeção de drogas, é pertinente o questionamento sobre a influência de um possível efeito ansiolítico destas drogas. Então, na avaliação desta hipótese, dois experimentos foram efetuados: 1º) verificar os efeitos de um ansiolítico clássico (diazepam) no modelo de extinção do CA contextual (fig 3); e 2º) verificar os efeitos do CBD e do AM404 no LCE potencializado pelo medo (tabela 1).

No primeiro destes experimentos a administração de diazepam levou a uma redução consistente no comportamento de medo expresso pelos animais durante os treinos de extinção (fig 3). Porém, ao contrário do CBD e do AM404 esta redução no comportamento de medo não foi observada durante o teste sem droga realizado um dia após sessão de extinção. Esta ausência de efeito durante o teste sem droga sugere que os efeitos do diazepam constituem apenas um estado de dependência ou a inibição da ansiedade de uma forma generalizada.



**Figura 3** – Efeitos da administração i.c.v. de Diazepam (DZP; 2,85 µg/µl) na extinção do CA contextual. (A) Representação esquemática do procedimento utilizado no experimento 1. (B) Média ± E.P.M. da % de tempo de congelamento expressa pelos animais tratados com DZP e submetidos a 3 exposições de 9 min à gaiola de condicionamento, com intervalo de 24 h (cada barra representa os dados de uma sessão). (C) Média e E.P.M. da % do tempo de congelamento expressa pelos mesmos grupos de animais durante uma única exposição de 3 min à gaiola de condicionamento, na ausência de tratamento farmacológico, 24 h após a última sessão de extinção. \* $p < 0,05$  comparado à primeira sessão do respectivo grupo. # $p < 0,05$  comparado à respectiva sessão do grupo controle (teste LSD de Fisher).

No segundo experimento, ambos, CBD e AM404, não afetaram o comportamento tipo ansiedade nos animais *naïve*, mas reverteram o estado tipo ansiolítico dos animais previamente submetidos a uma forma de estresse (CA) (tabela 1). Em contraste, o diazepam exerceu efeitos tipo ansiolítico tanto nos animais estressados como também nos animais *naïve*. Este efeito tipo ansiolítico específico do CBD e do AM404 sobre os animais previamente estressados pode sugerir que estes compostos exercem efeitos distintos, que dependem do estado emocional de cada indivíduo, representando assim uma classe original de drogas ansiolíticas.

**Table 1** Effects of AM404 (1.0 µg/µl, i.c.v.) and cannabidiol (2.0 µg/µl, i.c.v.) in the fear-potentiated plus-maze test

	Treatment	% Open arm time	% Open arm entries	Closed arm entries	N
Unconditioned	Control	34.03 ± 5.81	17.41 ± 4.08	6.50 ± 1.07	8
	AM404	25.48 ± 6.57	14.08 ± 4.04	6.56 ± 0.91	9
	CBD	43.47 ± 5.15	20.33 ± 4.12	5.12 ± 0.64	8
	DZP	52.34 ± 2.87*	30.14 ± 4.64*	7.00 ± 0.69	9
Conditioned	Control	4.90 ± 3.22 <sup>#</sup>	2.14 ± 1.74 <sup>#</sup>	6.57 ± 1.21	7
	AM404	32.43 ± 6.41*	10.78 ± 3.45*	5.25 ± 0.96	8
	CBD	32.60 ± 5.23*	11.17 ± 3.13*	6.12 ± 1.23	8
	DZP	48.82 ± 6.41*	30.42 ± 8.05*	5.36 ± 0.72	11

CBD, cannabidiol; DZP, diazepam.  
\*p<0.05 compared to the control group of the respective condition. #p<0.05 compared to the unconditioned control group.

Estes dois últimos experimentos deixaram bastante claro que os efeitos observados do CBD e do AM404 sobre a extinção não foram simplesmente efeitos ansiolíticos, ou pelo menos não foram efeitos ansiolíticos como os que ocorrem decorrentes do uso de um ansiolítico padrão, como o diazepam. Os resultados evidenciam que estes efeitos se devem a uma facilitação da extinção do CA contextual.

- Estudos adicionais em andamento

Além deste estudo anteriormente detalhado com modelo animal de memória aversiva, nosso grupo publicou recentemente um trabalho investigando os efeitos de canabinoides em modelo animal de dependência (45). De forma resumida, os autores verificaram que no modelo de Preferência Condicionada de Lugar (PCL) o agonista de receptores CB1, WIN 55212 pode causar efeitos reforçadores ou aversivos dependendo da idade, adolescência ou adulta, e da linhagem de animais testados. De maneira interessante, foi verificado que a linhagem de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) parece ser mais sensível aos efeitos reforçadores dos canabinoides. Deve ser ressaltado que os ratos SHR tem sido ultimamente validados como modelo animal de Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (para uma revisão ver 46).

Outro estudo promissor e em andamento no nosso laboratório envolve um modelo animal da Doença de Parkinson. Assim, foi publicado recentemente um

trabalho evidenciando alterações cognitivas e emocionais, sem comprometer a atividade motora, em ratos injetados com 6-OHDA no estriado (47). Em experimentos complementares utilizando este modelo pré-motor de Parkinson verificamos que as alterações comportamentais anteriormente descritas foram atenuadas pela administração do antagonista de receptores CB1, SR141716A, confirmando e estendendo a noção do potencial de uso de canabinóides na Doença de Parkinson.

## **Conclusões**

Os resultados do presente estudo demonstram de forma pioneira que o Canabidiol (CBD), um fitocanabinoide desprovido de efeito psicoativo facilitou a extinção de memória de medo contextual em ratos, de maneira similar aos efeitos induzidos pelo AM404, um inibidor de recaptção e metabolização da anandamida. Estes efeitos facilitatórios do CBD e do AM foram antagonizados quando os animais eram previamente tratados com o antagonista de receptores CB1, SR1411716A, sugerindo, portanto o envolvimento de mecanismos canabinóides nestas respostas. Além disso, a extinção de respostas de medo induzidas pelo CBD em modelo animal de TEPT evidencia o potencial deste canabinóide no tratamento da redução de efeitos ansiogênicos envolvendo estresse e na extinção de memórias traumáticas.

Certamente o uso efetivo e seguro do CBD ou outro canabinoide como medicamento requer um profundo entendimento do sistema endocanabinoide e da completa compreensão de sua farmacologia e toxicologia

Finalmente, esta apresentação espera contribuir para o entendimento que modelos animais são essenciais para as pesquisas translacionais que levam os achados psicofarmacológicos, moleculares e bioquímicos na bancada para o estágio clínico.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem o honroso convite do Prof. Carlini para a participação neste simpósio (RNT). Os agradecimentos a todos os pós-graduandos do Lab. de Psicofarmacologia-UFSC, que se envolveram nos experimentos apresentados, particularmente o Dr. Fabrício Pamplona, ao CNPq, CAPES e FAPESC pelo apoio financeiro.

## **Referências**

1. Di Marzo V, Petrocillis LD. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med*2006;57:553-74.



2. Chalsma AL, Boyum D, Kleiman M, Nambiar J, United States. Office of National Drug Control Policy. Marijuana situation assessment. [Washington, D.C.: Office of National Drug Control Policy; 1994.
3. Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids*2000 Nov;108(1-2):1-13.
4. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*1995 Oct;56(10):485-6.
5. Carlini EA, Leite JR, Tannhauser M, Berardi AC. Letter: Cannabidiol and *Cannabis sativa* extract protect mice and rats against convulsive agents. *J Pharm Pharmacol*1973 Aug;25(8):664-5.
6. Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*1970 Aug 7;169(945):611-2.
7. Howlett AC. Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci*1984 Oct 22;35(17):1803-10.
8. Howlett AC, Fleming RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol*1984 Nov;26(3):532-8.
9. Howlett AC. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Biochemistry of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol*1985 Apr;27(4):429-36.
10. Howlett AC, Qualy JM, Khachatrian LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharmacol*1986 Mar;29(3):307-13.
11. Devane WA, Dysarz FA, 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*1988 Nov;34(5):605-13.
12. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*1990 Mar;87(5):1932-6.
13. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*1990 Aug 9;346(6284):561-4.
14. Katona I, Sperlagh B, Magloczky Z, Santha E, Kofalvi A, Czirjak S, et al. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience*2000;100(4):797-804.
15. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*2006 Jan;147 Suppl 1:S163-71.
16. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*2002 Jun;54(2):161-202.
17. Azad SC, Eder M, Marsicano G, Lutz B, Zieglgansberger W, Rammes G. Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn Mem*2003 Mar-Apr;10(2):116-28.

18. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*2002 Aug 1;418(6897):530-4.
19. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*2005(168):1-51.
20. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*1992 Dec 18;258(5090):1946-9.
21. Childers SR, Breivogel CS. *Cannabis* and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend*1998 Jun-Jul;51(1-2):173-87.
22. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*1998 Dec;21(12):521-8.
23. Hoffman AF, Lupica CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci*2000 Apr 1;20(7):2470-9.
24. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*1994 Dec 15;372(6507):686-91.
25. Hillard CJ, Campbell WB. Biochemistry and pharmacology of arachidonylethanolamide, a putative endogenous cannabinoid. *J Lipid Res*1997 Dec;38(12):2383-98.
26. Beltramo M, di Tomaso E, Piomelli D. Inhibition of anandamide hydrolysis in rat brain tissue by (E)-6-(bromomethylene) tetrahydro-3-(1-naphthalenyl)-2H-pyran-2-one. *FEBS Lett*1997 Feb 24;403(3):263-7.
27. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*2006 Sep;58(3):389-462.
28. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*1994 Aug 22;350(2-3):240-4.
29. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science*1997 Aug 22;277(5329):1094-7.
30. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*1999 May 1;45(9):1226-9.
31. Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *Eur Neuropsychopharmacol*2008 Aug 13.
32. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*2005 Jun;81(2):331-42.

33. Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q, Bridgen DT, Razdan RK, Zimmer AM, et al. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem*2000 Dec;75(6):2434-44.
34. Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*2002 Nov 14;36(4):567-84.
35. Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*2008 Jan;33(1):56-72.
36. Blanchard RJ, Blanchard DC. Crouching as an index of fear. *J Comp Physiol Psychol*1969 Mar;67(3):370-5.
37. Yaniv D, Desmedt A, Jaffard R, Richter-Levin G. The amygdala and appraisal processes: stimulus and response complexity as an organizing factor. *Brain Res Brain Res Rev*2004 Mar;44(2-3):179-86.
38. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci*2004 May 19;24(20):4787-95.
39. Cammarota M, Bevilaqua LR, Barros DM, Vianna MR, Izquierdo LA, Medina JH, et al. Retrieval and the extinction of memory. *Cell Mol Neurobiol*2005 Jun;25(3-4):465-74.
40. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*1985 Aug;14(3):149-67.
41. Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*1986 Mar;24(3):525-9.
42. Mechiel Korte S, De Boer SF. A robust animal model of state anxiety: fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*2003 Feb 28;463(1-3):163-75.
43. Thomas BF, Gilliam AF, Burch DF, Roche MJ, Seltzman HH. Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*1998 Apr;285(1):285-92.
44. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*2001 Oct;134(4):845-52.
45. Pandolfo P, Vendruscolo LF, Sordi R, Takahashi RN. Cannabinoid-induced conditioned place preference in the spontaneously hypertensive rat-an animal

model of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*2009 Aug;205(2):319-26.

46. Takahashi RN, Pamplona FA, Prediger RD. Adenosine receptor antagonists for cognitive dysfunction: a review of animal studies. *Front Biosci*2008;13:2614-32.
47. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Carginin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*2008 Oct 28;156(4):830-40.

# Clinical Experience of Using Medicinal Cannabinoids

*William George Notcutt*

*James Paget University Hospital, Great Yarmouth, UK*

## **Abstract**

The therapeutic use of *Cannabis* goes back 5000 years or more but it is only in the last 20 years that research has started to explore the clinical use. Basic science has given a broad understanding of the functions and possibilities of cannabinoids. However, pharmaceutical quality cannabinoids have only recently become available. This now allows both high quality clinical research and everyday use by patients. This presentation will give an overview of some of the recent clinical research and then explore the clinical management of patients using cannabinoid medicines. The first licenced cannabinoids, Nabilone and Dronabinol, were developed in the 1980's for the treatment of nausea and vomiting due to chemotherapy. They were quickly succeeded by the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists that were more effective. In the 1990's many started to explore their use for the treatment of pain and spasticity mainly in multiple sclerosis (MS). In 2000 the sublingual *Cannabis* extracts were added and much clinical research has followed. The first important uses of cannabinoids have been for relieving pain and spasticity. The studies in MS and Neuropathic Pain have been difficult as the diseases are complex, the effects of cannabinoids are widespread and the symptoms are subjective. Patients may have a reduction in spasticity, a reduction in pain and improved sleep all contributing to a better quality of life. The other benefits of neuro-protection and immuno-modulation may also play a part. These uses will probably quickly expand as experience and confidence in the use of these drugs. Cannabinoids are a new group of drugs to modern medicine and doctors and nurses will need to understand about their safe use. Before deciding to prescribe a cannabinoid, the age of the patient, the past history of drug misuse, major psychiatric disorders, pregnancy, epilepsy and major cardiovascular disease are the important factors to consider and may be contra-indications. When a patient is started on a cannabinoid, they need to be educated in the reason for using the drug, the method of use, and the risks and side effects. This is similar to the prescribing of opiates for pain. Patients need: to understand the difference between the medicinal and the recreational use; to understand how to titrate the cannabinoid. There is a wide variability in the absorption by different routes and a wide variability of clinical effects. They also need to know how to manage an overdose; to be aware of the common side-effects of drowsiness and dizziness. Anxiety, euphoria ("high"), or

addiction are very unlikely; and to know about safe driving. Historical and recent clinical trials of cannabinoids have shown them to be safe drugs and easy to use. They appear to be better tolerated than most psychoactive drugs and are certainly safer than opiates. From the studies in the basic science of the endocannabinoid system it is likely that the future prospects for the clinical use of cannabinoids is much wider than most other drugs currently available.

## Experiência clínica do uso de medicamentos canabinóides

*William George Notcutt*

*James Paget University Hospital, Great Yarmouth, UK*

### Resumo

A utilização terapêutica da *Cannabis* remonta a 5.000 anos ou mais, mas só nos últimos 20 anos a pesquisa começou a explorar o uso clínico. A ciência básica tem dado um amplo entendimento das funções e potencialidades dos canabinóides. No entanto, apenas recentemente, os canabinóides com padrão farmacêutico de qualidade se tornaram disponíveis. Isso agora permite ambos, tanto a qualidade da investigação clínica, quanto o uso diário pelo paciente. A apresentação dará uma visão geral de algumas das recentes pesquisas clínicas e, em seguida, abordará o manejo clínico de pacientes utilizando medicamentos canabinóides. Os primeiros canabinóides licenciados, Nabilone e Dronabinol, foram desenvolvidos na década de 1980 para o tratamento de náuseas e vômitos devidos à quimioterapia. Eles foram rapidamente sucedidos por antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, que se mostraram mais eficazes. Na década de 1990, muitos começaram a explorar a sua utilização para o tratamento da dor e espasticidade, principalmente na esclerose múltipla (EM). Em 2000, foi introduzido o extrato de *Cannabis* sublingual e, assim, pesquisa clínica avançou muito. Os primeiros usos importantes de canabinóides têm sido para aliviar a dor e espasticidade. Os estudos em EM e dor neuropática têm sido difíceis, pois as patologias são complexas e os efeitos dos canabinóides são difusos, além dos sintomas serem subjetivos. Os pacientes podem ter uma redução na espasticidade e na dor, além de uma melhora do sono, sendo que todos esses contribuem para uma melhor qualidade de vida. Outros benefícios na neuroproteção e na modulação neuro-imuno podem também desempenhar um papel importante. Esses usos provavelmente expandirão rapidamente a experiência e a confiança no uso desses medicamentos. Sendo os canabinóides um novo grupo de medicamento para a medicina moderna, os médicos e as enfermeiras precisam entender sobre o seu uso seguro. Antes de decidir prescrever canabinóides, a

idade do paciente, o histórico de abuso de drogas, os principais transtornos psiquiátricos, a gravidez, a epilepsia e as doenças cardiovasculares são os principais fatores que devem ser levados em consideração e, nesse caso, o uso de canabinóide pode ser contra-indicado. Quando um paciente inicia um tratamento com canabinóides, precisam ser esclarecidos a razão do uso da droga, o método de utilização, os riscos e os efeitos colaterais. Isso é semelhante à prescrição de opiáceos para a dor. Os pacientes precisam entender a diferença entre o uso medicinal e o uso recreativo; além de saber como dosar o canabinóide, pois há uma grande variabilidade na absorção por diferentes vias e nos efeitos clínicos. Eles também precisam saber como gerenciar uma overdose e estar ciente dos efeitos colaterais comuns de sonolência e tonturas e saber também sobre as restrições para a direção segura de veículos. A ansiedade, a euforia (“alto” - “barato”) ou dependência são muito improváveis.

Históricos e recentes ensaios clínicos de canabinóides têm demonstrado que eles são medicamentos seguros e fáceis de usar. Eles parecem melhor tolerados do que a maioria das drogas psicoativas e são certamente mais seguros do que os opiáceos. A partir dos estudos da ciência básica do sistema endocanabinóide, é provável que as perspectivas futuras para o uso clínico dos canabinóides sejam muito mais amplas do que a maioria das drogas atualmente disponíveis.

*\* Nota explicativa: por motivos independentes da vontade da Comissão Organizadora deste evento, bem como do palestrante William George Notcutt, seu artigo não pode ser entregue para compor este livro; portanto, em seu lugar foram reproduzidos os slides apresentados por ele no evento.*

# Clinical Experience of Using Medicinal Cannabinoids

CEBRID, Sao Paulo, 17-18/5/2010

**Dr Willy Notcutt**

James Paget University Hospital, Great Yarmouth, UK  
&  
University of East Anglia Medical School, Norwich, UK



## Background

- Specialist in Anaesthesia and Pain
- James Paget University Hospital, Great Yarmouth
- Lecturer, University of East Anglia, Norwich
- Started use of Cannabinoids in 1993
- Evidence to a Government Committee 1998
- First Trials of Sativex in May 2000
- Treating patients with Cannabinoids since in trials and ongoing therapy.





## Disclosures

I am a Full-time employee of the UK NHS

- I am not an employee of GW Pharma, Almirall, Bayer, Meda or any other Pharmaceutical company
- I have no shares in any company
- I have received fees for consultancy and speaking at meetings
- I have taken part in about 20 clinical trials, mostly multicentre for GW Pharma and have been the Chief Investigator on several.
- My research team has been supported by GW Pharma and other pharmaceutical companies

## My Objectives

### 1. Current Cannabinoid Medicines

### 2. Some Results from Recent Trials for the Clinician

### 3. Clinical Experience of the Use of Cannabinoids

More details in subsequent publication from this conference

## 1. Current Cannabinoid Medicines



## Plant

## Smoked



- Fast and avoids the “first pass” effect
- Dose titration easily achieved

But

- Inefficient and wasteful of THC
- Problems of smoking
- Unacceptable as a modern medicine
- Unacceptable to many patients
- Local law to distinguish: Recreational? ← use → Medicinal?

## US Government Cannabis Cigarettes



## Plant

## Volcano - Inhalation



## The Cannabis Cigarette (Joint)

What Material?  
Mixture  
Concentrations

10-30%  
the  
cont  
inha

What is it?

What is breathed out?

combustion, carcinogens

**ALMOST IMPOSSIBLE TO CONDUCT REALISTIC MODERN RESEARCH WITH THIS TECHNOLOGY**

## Cannador

## Plant extract - oral



- Cannador® (Society for Clinical Research, Germany), and is a registered trademark in many countries
- Oral capsule containing a whole plant extract
- Standardized THC and CBD content (approximately THC:CBD = 2:1)
- It has been used in several clinical trials for reduction of muscle stiffness, spasms and associated pain in Multiple Sclerosis, for anorexia/cachexia in cancer patients and for post-operative pain management.

## Sativex

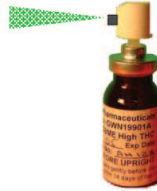
## Plant extract – sub-lingual



- Whole extract from cloned plants with specific ratios of cannabinoids
    - > 95% THC [A9 Tetrahydrocannabinol]
    - > 95% CBD [Cannabidiol]
  - +
    - Minor Cannabinoids -THC-V, CBC, CBDN
    - Terpenes + Myrcene, Limonene, Linalool, Fenchol, Caryophyllene, Norpinene, Farnesene, Resorcinol
    - Flavonoids
  - Whole extracts
    - THC =2.7mg 1 spray
    - CBD =2.5mg 1 spray
    - THC:CBD Blend =2.7mg:2.5mg 1 spray
- =Sativex
- Avoids First Pass Effect



## Using The Spray



### Synthetic THC – Dronabinol Oral

**MARINOL®** (dronabinol)  
Capsules 2.5 mg, 5 mg, 10 mg

**UNIMED**  
A Sandoz Pharmaceuticals Inc. Company

- Slow onset: 60-120 minutes
- Dose titration more difficult
- Too little vs. too much
- 95% of THC metabolized hepatically on first pass to 11-OH-THC
- Expensive

### Nabilone Oral

**Cambridge**  
NABILONE CAPSULES  
1 mg

- Synthetic
- Similar to Oral THC
- Slow onset

NDC 0037-1221-50 & Only  
**Cesamet®** (Nabilone Capsules)  
1 mg  
50 Capsules  
MEDA

## 2. Some Results from Recent Trials - Important for the Clinician



More details in subsequent write-up on this conference



## Are They Effective?

- Short term
- Long Term



## CAMS (Cannabis in MS) trial

- A randomised, controlled, double-blind trial of 660 patients in the UK comparing:
  - Cannador capsules (2.5mg THC)
  - Dronabinol (synthetic THC)
  - Placebo
- For spasticity and other symptoms of MS over 15 weeks
- **Results** of this study were mixed.
- No significant effect on the primary outcome measure of muscle spasticity using the Ashworth scale
- Patients reported improvements in spasticity, pain and sleep quality.
- Improvement was shown on the time taken to complete a 10-metre walk
- Drugs appeared to be very safe
- There was little difference between Cannador and dronabinol

Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9395):1517-1526.

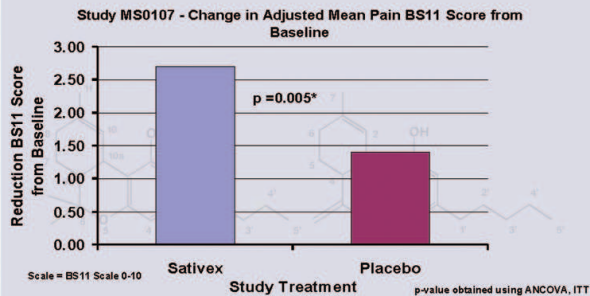
## Phase III Trial: Peripheral Neuropathic Pain

- Multi centre, double-blind, randomised, placebo-controlled parallel group study of Sativex for the treatment of peripheral neuropathic pain characterised by allodynia
- N=125 (n=63 Sativex, n=62 placebo) Treatment duration: 5 weeks
- All patients remain on current medication throughout trial
- Primary endpoint
  - Change from baseline in average daily pain score after 5 weeks of treatment, evaluated from daily pain diaries and measured on a Numerical Rating Scale (NRS, 0-10) of pain severity
- Range of secondary endpoints, including sleep disturbance, allodynia, Pain Disability Index

Nurmikko TJ et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007; 133(1-3):210-220.

## Neuropathic Pain in MS

### Improvement in Week 4 Diary Pain Scores



Rog DJ et al. Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-9.

Svendsen KB, et al. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004. 329(7460):253.

- 24 subjects with MS and central NP (NRS  $\geq 3$ )
- Dronabinol 2.5 mg po up to 5mg bid
- 3 weeks treatment, 3 weeks washout
- Median pain relief improved (p=0.035) over placebo

## Sativex Efficacy & Safety In MS Spasticity

Presented at ECTRIMS September 2009

- Enriched Enrolment
- 4-week single-blind treatment period (Phase A)
  - Initial responders to Sativex ( $\geq 20\%$  reduction in spasticity [NRS])  $\rightarrow$
- 12-week double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study (Phase B).
- The primary endpoint - mean change in spasticity severity NRS score.
- Secondary Endpoints
  - Daily dose, spasm frequency, sleep disruption, Modified Ashworth Score, quality of life, mood and safety measures were recorded throughout. Barthel Activities of Daily Living (ADL) Index and Timed Ten Metre Walk and Global Impression of Change.

## Sativex in MS spasticity:GWMS0604

- 572 patients enrolled into Phase A.  $\rightarrow$  272 (48%) initial responders  $\rightarrow$  241 into Phase B.
- Primary Endpoint: In Phase B, the primary endpoint was significantly in favour of Sativex ( $p=0.0002$ )
- Secondary Endpoints:
  - 74% of Phase B Sativex-treated patients improved 30% or more from Phase A baseline ( $p=0.0003$ ).
  - Spasm frequency, sleep disruption NRS, and Physician, Carer and Subject Global Impression of Change and Barthel ADL were all significantly in favour of Sativex ( $p=0.0046$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0045$ ,  $p=0.0053$ ,  $p=0.0234$  and  $p=0.0067$  respectively).
- The mean dose of Sativex in Phase B was 8.3 sprays/day.

## Sativex in MS spasticity:GWMS0604

- Of the 241 Phase B patients, 66 (53%) on Sativex and 57 (49%) on placebo reported at least one AE, most commonly urinary tract infection (Sativex 7%, placebo 10%).
- The majority of AEs were mild or moderate (92%).

## Cancer Pain (Phase 3 study)

- 177 patients with severe cancer pain, Cannabinoids as add-on therapy (all patients remained on their existing opioids etc.)
- Multi centre double-blind, randomised, placebo-controlled parallel group study.
- 3 medicines: -Sativex, a THIC-rich extract or placebo as a spray into the mouth.
- Sativex achieved a statistically significant improvement in comparison to placebo in pain (NRS) ( $p=0.014$ )
- A responder analysis showed that approximately 40% of patients on Sativex showed a greater than 30% improvement in their pain ( $p=0.024$ ).
- No significant changes in the use of escape medication.
- THC extract did not show a significant effect in pain ( $p=0.24$ ).
- In the trial, the adverse event data showed the medicines to be generally well tolerated.

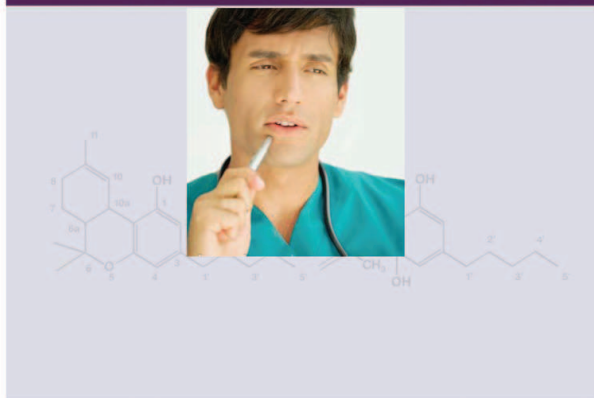
Johnson JR, Burrell-Nugent M, Lussignol D, Ganne-Motun ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC-CBD Extract and THIC Extract in Patients With Intractable Cancer Pain Symptom Management. *Pain* 2010

## Rheumatoid Arthritis

- **Objectives.** To assess the efficacy of a cannabis-based medicine (CBM) in the treatment of pain due to rheumatoid arthritis (RA).
- Compared Sativex with placebo at night in a randomized, double-blind, parallel group study in 56 patients over 5 weeks of treatment.
- Assessments were made the following morning: pain on movement, pain at rest, morning stiffness and sleep quality
- In comparison with placebo, Sativex produced statistically significant improvements in pain on movement, pain at rest, quality of sleep, DAS28 (Disease activity)
- There was no effect on morning stiffness but baseline scores were low. The large majority of adverse effects were mild or moderate, and there were no significant adverse effect-related
- **Conclusions.** In the first ever controlled trial of a CBM in RA, a significant analgesic effect was observed and disease activity was significantly suppressed following Sativex treatment. Whilst the differences are small and variable across the population.
- These results represent benefits of clinical relevance

Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. D. R. Blake, P. Robson, M. Ho, R. W. Jubbs and C. S. McCabe. *Rheumatology* 2005;

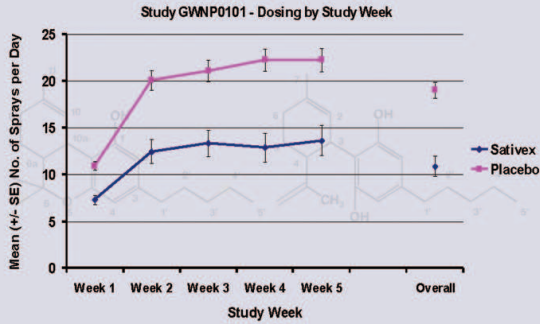
## What Dose?





# Study GWNP0101 Study Dosing

Nurmikko TJ et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007; 133(1-3):210-220.



Pattern of dosing

Number of doses per day	Number of patients
1	~12
2	~8
3	~8
4	~10
5	~4
>5	~3

**FOLLOW-UP SURVEY OF PATIENTS PRESCRIBED CANNABIS BASED MEDICINAL EXTRACT FOR CHRONIC PAIN AND SPASTICITY: PATTERNS OF USE**

Willy Nalod, Hannah Riley, Faye Powell, Cheryl Phillips  
International Cannabis Research Society, Aberdeen, Scotland, June 2009

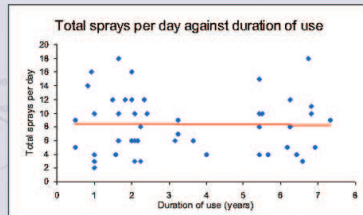
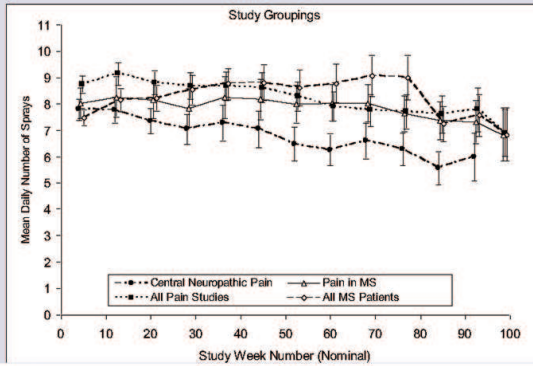
Dosing during a 24 hour period

Time of Day	Non-MS patients	MS patients
00-01	~1	~1
01-02	~1	~1
02-03	~1	~1
03-04	~1	~1
04-05	~1	~1
05-06	~1	~1
06-07	~1	~1
07-08	~1	~1
08-09	~1	~1
09-10	~1	~1
10-11	~1	~1
11-12	~1	~1
12-13	~1	~1
13-14	~1	~1
14-15	~1	~1
15-16	~1	~1
16-17	~1	~1
17-18	~1	~1
18-19	~1	~1
19-20	~1	~1
20-21	~1	~1
21-22	~1	~1
22-23	~1	~1
23-24	~1	~1

# Dose Increases?

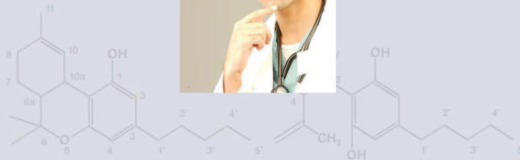


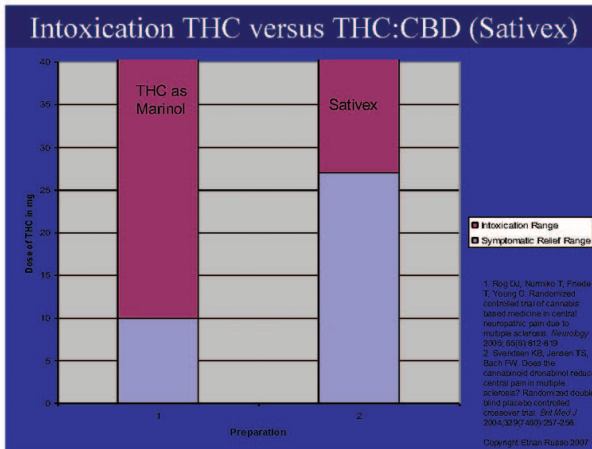
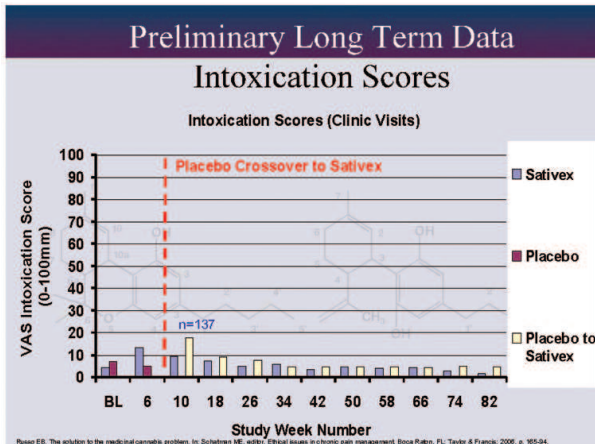
## Mean Daily Sprays GWNP0101 SAFEX



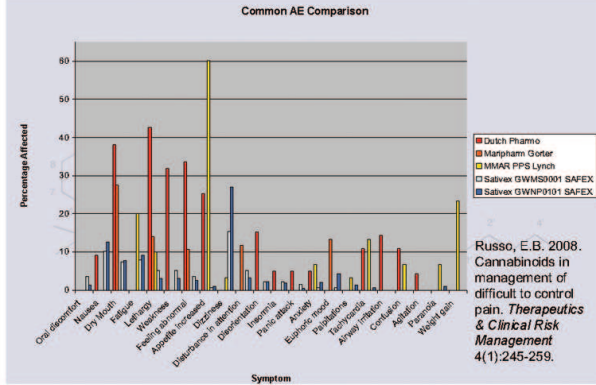
Follow-up Survey Of Patients Prescribed Cannabis Based Medicinal Extract For Chronic Pain And Spasticity : Patterns Of Use. William Nutcutt, Hannah Riley, Faye Powell<sup>®</sup>, Cheryl Phillips. International Cannabis Research Society, Aviemore, Scotland, June 2008

## Side Effects?

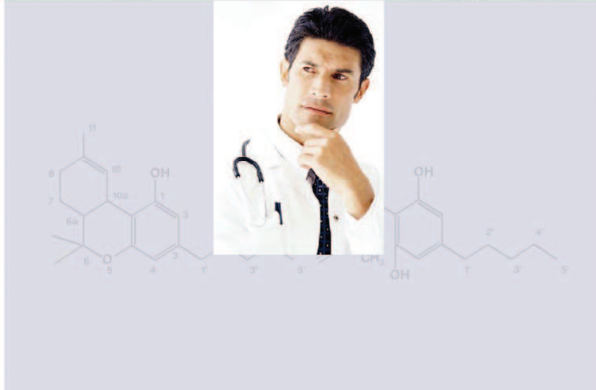




## AE Comparison Smoked Cannabis vs. Sativex



## What About Dependency?



## “Cold Turkey”



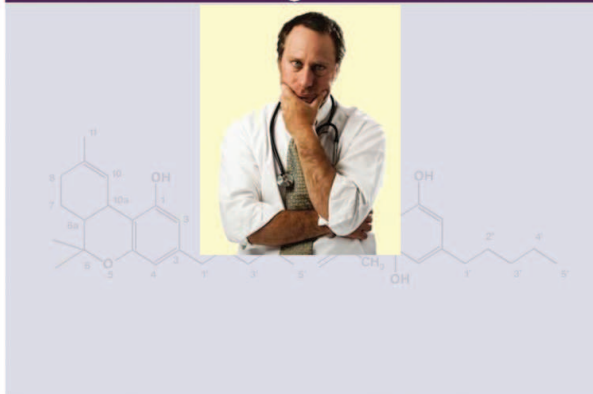
## Sudden Withdrawal: GWMS0702

- **Results of a randomised withdrawal study of subjects with spasticity due to MS who were receiving long term Sativex.**  
Notcutt W, Davies P, Langford R, Ratcliffe S
- 5 Week placebo-controlled, double blind, parallel-group, randomised withdrawal study of patients taking Sativex long-term.
- Patients continued taking the medication at their current effective and tolerated dose. Patients could stop at any time and return to their own supplies of prescribed Sativex.
- The primary endpoint was time to treatment failure (defined as: withdrawal without completing a 28-day placebo or Sativex randomised treatment period).

## Sudden Withdrawal: GWMS0702

- 36 patients were enrolled (n=18 per group). Mean duration of MS and spasticity were 16.4 and 12.7 years respectively, with a mean of 3.6 years of Sativex use.
- Mean doses of study medication were 7.3 and 9.2 sprays per day respectively for Sativex and placebo.
- 3 patients (16.7%) on Sativex withdrew early from the study
- 16 patients (88.9%) withdrew on placebo.
- Overall 8 Sativex patients (44.4%) were treatment failures (worse or withdrew) compared with 17 (94.4%) on placebo. Time to treatment failure was significantly in favour of Sativex ( $p=0.013$ ).
- All secondary endpoints (except the Ashworth score) showed trends in favour of Sativex, reaching statistical significance in the SGIC and CGIC (functional ability) scales (i.e. a greater worsening on placebo;  $p=0.017$  and  $0.001$  respectively).

## Prolonged Use?



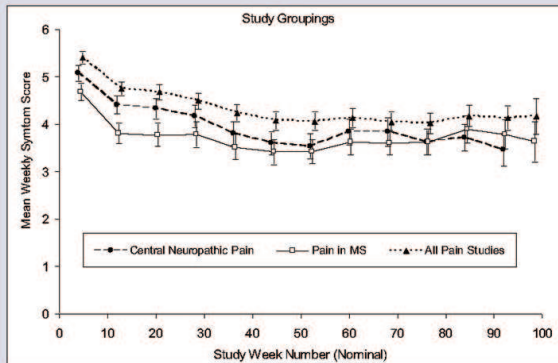
# CAMS (Cannabis in MS) trial

## Extension trial

- After the main 15-week trial had completed, all participants were given the option of continuing with their medication for a further 12 months. 80% of patients continued.
- Results:
  - cannabis-based medicine had some effect over the longer period of time on muscle spasticity
  - Dronabinol > Cannador > Placebo
  - A suggestion that dronabinol and Cannador might delay some people's increase in disability over a period of time.
  - Reduced admissions to hospital

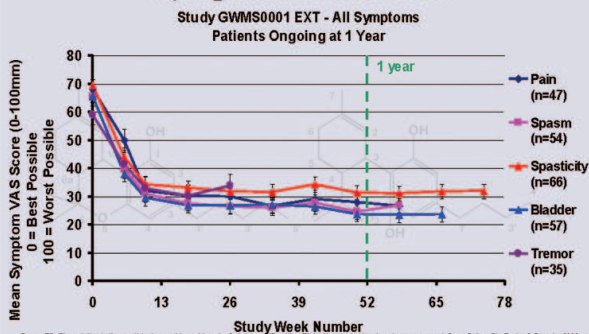
Zajicek JP, Sanders IIP, Wright DL, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76(12):1664-1669.

## Mean Symptom Score GWNP0101 SAFEX



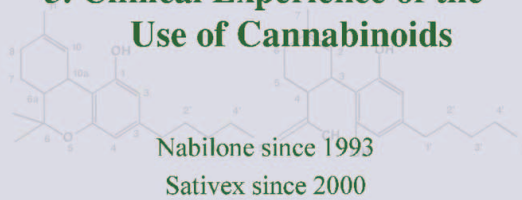
## Study GWMS0001 EXT Data

### Symptom VAS Scores



Russo EB. The solution to the medicinal cannabis problem. In: Buchsman RJ, editor. Ethical issues in chronic pain management. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006. p. 188-94.

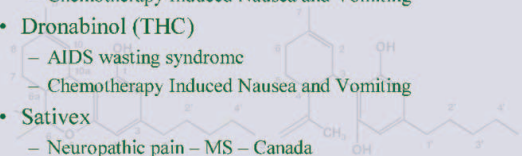
### 3. Clinical Experience of the Use of Cannabinoids



#### Which Patients? : What Problems?

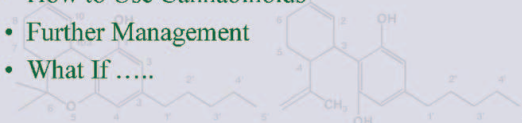
##### Licensed

- Nabilone (THC analogue)
  - Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting
- Dronabinol (THC)
  - AIDS wasting syndrome
  - Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting
- Sativex
  - Neuropathic pain – MS – Canada
  - Cancer Pain – Canada
  - MS spasticity – UK → EU (imminent)



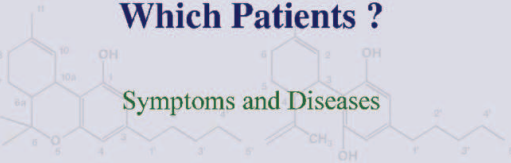
#### Clinical Use of Cannabinoids

- Which Patients?
- What to Tell Patients about Cannabinoids
- How to Use Cannabinoids
- Further Management
- What If .....



## Which Patients ?

### Symptoms and Diseases



## Which Patients? : What Problems?

### Pain Problems

- Neuropathic
  - Central
  - Peripheral
- Nociceptive
- Idiopathic
  - Migraine
  - Perineal
  - RA
  - Facial
- Complex pain problems
  - Multiple Sclerosis
  - HIV Neuropathy
  - “Failed Back”
  - Cancer
  - Low Abdominal
- Complex psychological, behavioural and social problems



## Which Patients?: Complex not Simple

### Other Intractable Problems

- Spasticity/ Muscle relaxation - MS
- Anti-inflammatory – Rheumatoid Arthritis
- Anti-constipation (reduce opiates)
- Anti-emetic
- Epilepsy
- Bladder dysfunction
- + 40 others so far???





## Which Patients ? : Complex not Simple

- End-of-the-line,
  - Add on therapy when all others are ineffective, insufficient or not tolerated (eg. Opiates)
  - Will try anything for relief
- A New Treatment
  - Pressure to prescribe



## Which Patients ? : General Factors

- Age
  - >18
  - Elderly



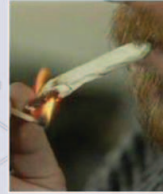
## Which Patients ? : General Factors

- Age
  - >18
  - Elderly
- Frailty
- Weight/build



## Which Patients ? : General Factors

- Age
  - >18
  - Elderly
- Frailty
- Weight/build
- Previous cannabis use
  - What is acceptable?
    - Occasional recreational use when young?
    - Regular recreational use?
    - Dependency history



## Which Patients ? : Co-Morbidity

- Cardiovascular Disease
  - IID
  - Hypertension
  - Dysrhythmias
  - Cocktails of Meds
  - Anti-coagulants
  - ? Postural hypotension
- Respiratory Disease
  - COPD – late stage

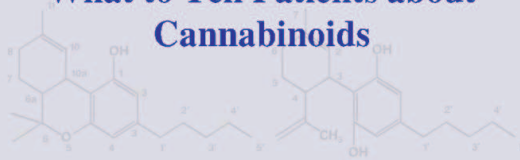


## Which Patients ? : Co-Morbidity

- Liver, Kidney
- Malignancy
- CNS
  - Epilepsy
  - Psychosis, Endogenous Depression, Personality disorders
  - Cognitive problems (MS, Dementia etc)
  - Addiction/Abuse/Alcohol problems
- Pregnancy



## What to Tell Patients about Cannabinoids



### What to Tell Patients about Cannabinoids

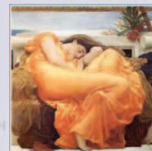
- Endogenous Cannabinoids
  - Receptors and ligands and their role
- Medicinal Cannabinoid
- What is Sativex®?
  - Cannabis without the “high”?
- How is it manufactured?
- Why am I prescribing it for you?



### What to Tell Patients about Cannabinoids

#### Side-Effects

- Common Side Effects
  - Drowsy, Dizzy
    - Likely to have used other Psychoactive drugs and had S/E
- Less Common Side Effects
  - Panic, anxiety
  - Euphoria
  - Overload of cannabinoid



## What to Tell Patients about Cannabinoids

### Side-Effects

- Other Side Effects
  - Psychosis
  - Addiction
  - Cognitive Impairment, Memory loss
  - Munchies



## What to Tell Patients about Cannabinoids

### Driving

- Road Research  
Laboratory findings



## Influence of Cannabis on Driving 1

- 1 “joint” equivalent to get “high”; tested in a driving simulator:→
- Tracking tasks are affected
  - Reaction times increased slightly
  - Aware of impairment, therefore drive more slowly – unlike alcohol



*Transport Research Lab. Report 477, 2000*

## Influence of Cannabis on Driving 2

- Driving ability does not appear to be substantially impaired by cannabis
- Any impairment is well within the range of (or lower than) what is currently produced by pharmaceutical agents which are commonly used for similar conditions. (Opiates, Benzodiazepines, Tricyclic Antidepressants, Baclofen, etc)

*Hadorn. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*

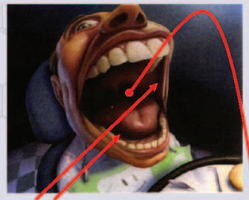
## Influence of Cannabis on Driving 2

- The Law (UK)
- The situation with other drugs
- Distraction by pain
- What happens when an accident occurs? Insurance
- Operating machinery etc.



## Using Sativex

- Using Sativex
  - How and where to spray
  - Problems
    - Bad taste – milk option
    - When to eat or drink
    - Sting, ulcer, taste
    - Gagging
    - High volume of spray
    - Dry Mouth



“Designed my men –  
If it had been designed by women, it would taste of chocolate!”

## Dosing Sativex

- Titrating
  - Starting point
  - 4 hourly intervals
- Customising – pattern of pain/problem
  - Day - frequency
  - Night
  - Break through Pain
- Maximum Dose
  - 12 sprays/day (Prev. 48!)
- Start Low - Increase slowly

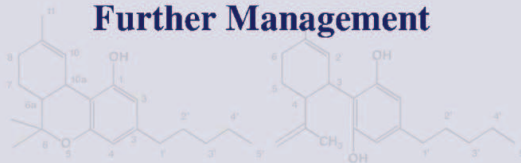
	Maximum rate	Minimum rate
Day 1		
Day 2		
Day 3		

## Dosing with Nabilone

- 1mg Capsules
  - Too much for many patients
- Recently 0.25mg available but not licenced
- We teach patients to open the capsule and divide up the powder inside.
- Then use similar regime as for Sativex – 0.25mg starting at night. Limit is 3 mg/day

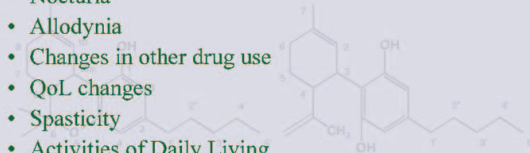


## Further Management



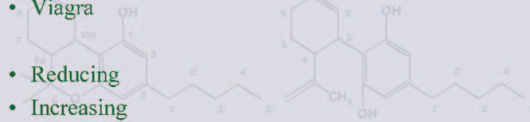
## Evaluating Outcomes

- Improvements in Pain Parameters
  - Which Pain Assessments to use?
- Sleep
- Nocturia
- Allodynia
- Changes in other drug use
- QoL changes
- Spasticity
- Activities of Daily Living
- Work, pastimes etc

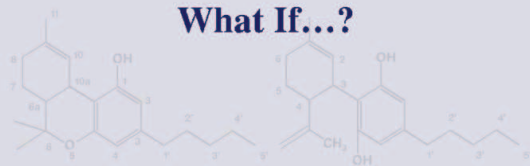


## Managing the Other Analgesics

- Opioids
- Tricyclic Antidepressants
- Gabapentin/Pregabalin/ Carbamazepine etc.
- Viagra
- Reducing
- Increasing



## What If...?



## What If...

- Patient has an injury causing pain
- Patient needs to come into hospital for surgery
- Patient is admitted for a medical emergency
- Patient wants to go abroad on holiday
- Patient wants a break from the medicine



## What If ...

- Diversion
  - Stolen (by teenagers??)

"Bring my medicine back, you little b@\$t@ds!!!"



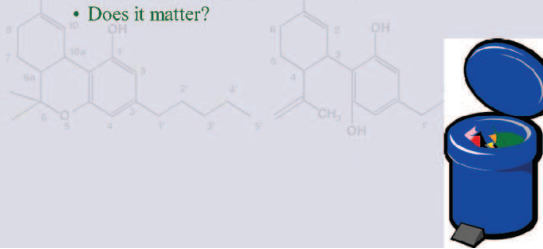
## Misuse

- Diversion
  - Stolen
    - Don't tell the neighbours
  - Deliberate by the patient to sell on
    - Depends on the current street price
    - Ensure patients return empties??
    - Increasing use of drug = diversion until proved otherwise
  - Deliberate by patient to provide a personal, legitimate recreational drug source
    - The "High" is better with smoking



## Misuse 2

- Diversion
  - By doctors receiving back unused drug
  - By others clearing up (eg. Durogesic)
    - Does it matter?



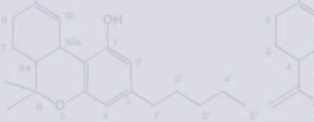
## The Doctors

- Doctors will be doctors
  - There are good ones and bad ones



## The Doctors

- Issues
  - Not learning about the drug
    - Example of Fentanyl
  - Not assessing the patient adequately
    - E.g. potential for falls in the elderly



## The Doctors

- Using the medicine
  - Not properly briefing the patient
  - Not ensuring appropriate titration and later customisation
  - Not assessing importance of concomitant medication
  - Not managing the other pain medications
  - Not monitoring in the long term



## One Other Problem.....

- Cost of the Medicines



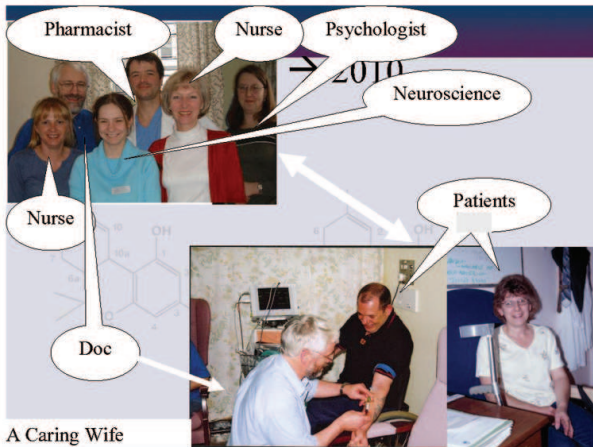
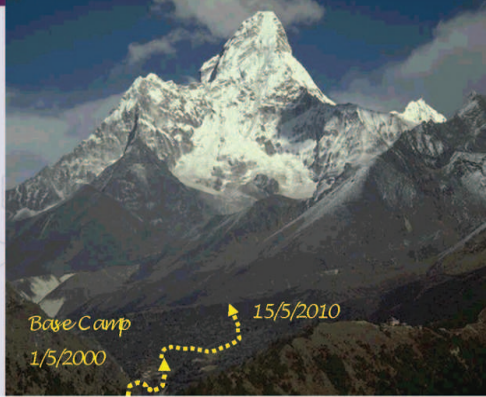
## A Final Thought

Friedrich Serturmer  
1806



Google Scholar – 1,130 papers in 2008 with “Morphine” in the title

# A Mountain of Clinical Research



*Thank You for Inviting me to  
Sao Paulo and for the  
Privilege of Speaking to  
you.*



I may be staying for a while!

18 DE MAIO DE 2010 – Terça-feira – Manhã

*The Medical use of Cannabis in Canada*

**Mark A. Ware**

## **POSIÇÃO DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS EM RELAÇÃO À CRIAÇÃO DA AGÊNCIA BRASILEIRA DE CANNABIS MEDICINAL**

*Posicionamento da Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas (ABRAMD)*

**Evaldo Melo de Oliveira** - Presidente da ABRAMD

*Posicionamento da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)*

**João Carlos Dias** - Diretor da ABP, Brasil (AUSENTE)

*Posicionamento da Sociedade Brasileira para o progresso da Ciência (SBPC)*

**Ennio Candotti** Conselheiro da SBPC

*Posicionamento da Associação Médica Brasileira (AMB)*

**Dartiu Xavier da Silveira** Representante da AMB

*Presidente da mesa: Ennio Candotti, SBPC*

*Secretário: José Carlos Galduróz, UNIFESP*

## The medical use of *Cannabis* in Canada

*Mark A. Ware - Magill University Health Centre (MUHC) Pain Clinic  
in Canada*

### Abstract

Safety issues are a major barrier to the use of *Cannabis* and cannabinoid medications for clinical purposes. Information on the safety of herbal *Cannabis* may be derived from studies of recreational *Cannabis* use, but *Cannabis* exposure and effects may differ widely between medical and recreational *Cannabis* users. Standardized, quality-controlled cannabinoid products are available in Canada, and safety profiles of approved medications are available through the Canadian formulary. In the present article, the evidence behind major safety issues related to *Cannabis* use is summarized, with the aim of promoting informed dialogue between physicians and patients in whom cannabinoid therapy is being considered. Caution is advised in interpreting these data, because clinical experience with cannabinoid use is in the early stages. There is a need for long-term safety monitoring of patients using cannabinoids for a wide variety of conditions, to further guide therapeutic decisions and public policy.

## O uso médico de *Cannabis* no Canadá

*Mark A. Ware - Magill University Health Centre (MUHC) Pain  
Clinic in Canada*

### Resumo

Questões de segurança são os principais obstáculos para o uso clínico da *Cannabis* e medicamentos a base de canabinóides. Estudos sobre o uso recreativo de *Cannabis* podem fornecer informações sobre segurança, entretanto a exposição e os efeitos da *Cannabis* podem diferir largamente entre usuários medicinais e recreativos. Produtos canabinóides padronizados, com qualidade controlada, estão disponíveis no Canadá e os perfis de segurança dos medicamentos aprovados são

acessíveis por meio de uma lista elaborada pelas autoridades de saúde pública canadenses. Nesta palestra serão sumarizadas as evidências científicas por trás dos principais problemas de segurança relacionados ao uso de *Cannabis*, com o objetivo de promover um diálogo entre médicos e pacientes nos quais a terapia com canabinóides está sendo considerada. Aconselha-se cautela na interpretação destes dados, pois a experiência clínica com o uso de canabinóides está nos estágios iniciais. Há necessidade de controlar, a longo prazo, a segurança de pacientes que utilizam canabinóides em uma ampla variedade de condições, para a orientação e continuidade das decisões terapêuticas e políticas públicas.

*\* Nota explicativa: por motivos independentes da vontade da Comissão Organizadora deste evento, bem como do palestrante Mark Ware, seu artigo não pode ser entregue para compor este livro; portanto, em seu lugar foram reproduzidos os slides apresentados no evento.*

# The medical use of cannabis in Canada

Dr. Mark A. Ware  
McGill University  
Montreal, Quebec, Canada

Executive Director, Canadian Consortium for the Investigation of  
Cannabinoids



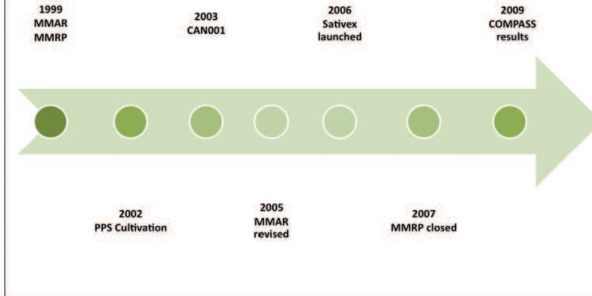
## Outline of presentation

- Cannabinoids as medicines
  - Herbal cannabis in Canada
    - Legal status
    - Access
    - Statistics
  - Pharmaceutical cannabinoids
- Research initiatives
  - Herbal
  - Pharmaceutical
- Education
- Suggestions for Brazilian Agency

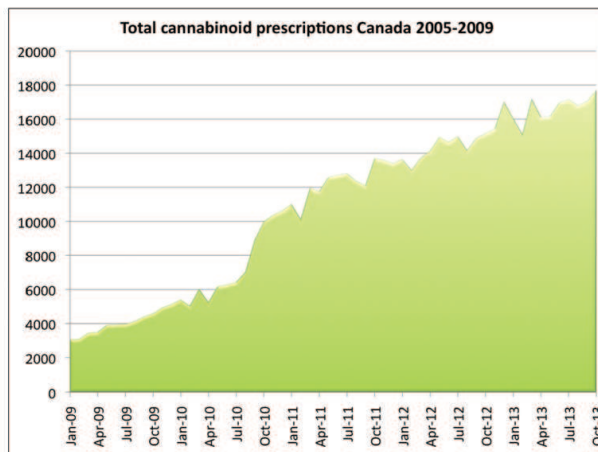
## Legal status of cannabis in Canada

- Cannabis, its preparations, derivatives and similar synthetic preparations are classified as Schedule II controlled substances in Canada
  - Unlawful possession is a criminal offence
- 1999: R vs. Parker
  - prohibition of cannabis when used for medical necessity is unconstitutional
- Medical Marihuana Access Regulations (MMAR)

# Cannabis in Canada 2000-2010



Cannabinoids in Canada		
<b>THC/CBD</b> (2.7mg THC + 2.5mg CBD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oromucosal spray</li> <li>– Start at 1 spray every 4 hrs to a maximum of 4 sprays on first day, increase as tolerated</li> <li>– Average dose is 5 sprays/day; limited experience with doses higher than 12 sprays/day</li> <li>– Approved for multiple sclerosis-associated neuropathic pain and cancer pain</li> </ul>	Cost \$2.72 pd
<b>Nabilone</b> (0.25 - 1.0mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oral capsule</li> <li>– Start with 0.5mg qHS and slowly titrate to bid as tolerated</li> <li>– Maximum recommended dose is 6 mg/day</li> <li>– Approved for chemotherapy induced nausea and vomiting</li> </ul>	Availability and Cost 0.25 mg capsule: \$1.64 pd 0.50 mg capsule: \$3.29 pd 1.0 mg capsule: \$6.58 pd
<b>Dronabinol/ THC</b> (2.5 - 10mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oral capsule</li> <li>– Start with 2.5mg qHS and increase up to 5mg bid</li> <li>– Approved for chemotherapy-induced nausea and vomiting and anorexia associated with HIV/AIDS</li> </ul>	Availability and Cost 2.5 mg capsule: \$2.05 pd 5.0 mg capsule: \$4.10 pd
<b>Medical cannabis</b> (12.5% THC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Authorized use via Marijuana Medical Access Regulations (MMAR-Health Canada)</li> <li>– Average 2 grams per day (4 joints)</li> <li>– Not formally approved as prescription drug (NOC)</li> </ul>	Cost \$5 per gram





## Cannabis research in Canada

- Epidemiological studies
- Smoked cannabis for chronic neuropathic pain
  - Randomized controlled trial
  - CIHR funded (CDN \$275,000)
  - Published 2010
- Cannabis for the management of pain safety study (COMPASS)
  - Cohort study
  - CIHR funded (CDN\$1.8 million)
- Other cannabinoid research

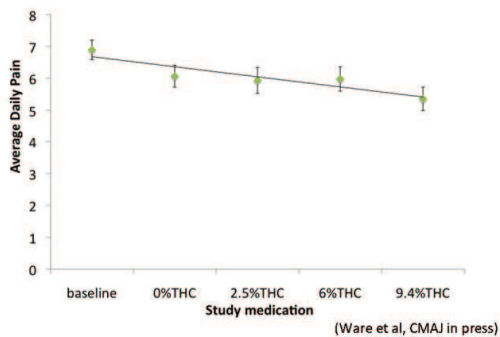


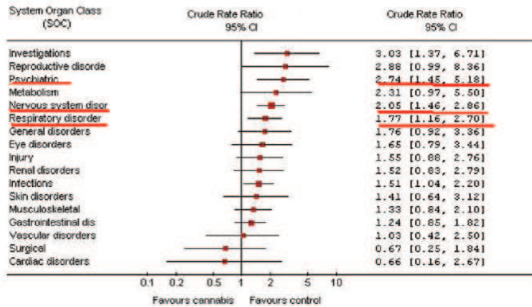
## Epidemiology of medical cannabis use

Disease	Prevalence	Author(s)
HIV/AIDS	15-40%	Sidney 2001, Braitstein 2002, Ware 2002, Woolridge 2005, Prentiss 2006
Epilepsy	21%	Gross 2004
Chronic noncancer pain (CNCP)	15%	Ware 2003
Multiple sclerosis (MS)	10-12%	Page 2005, Clark 2006, Chong 2006

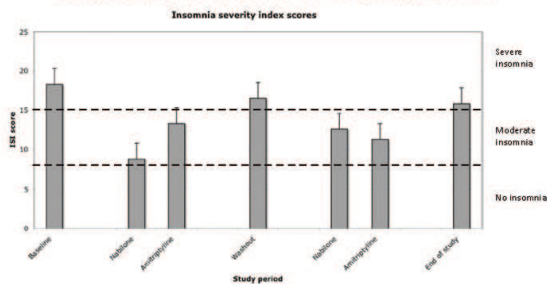


## Smoked cannabis for chronic neuropathic pain





### The Effects of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Trial



Ware M. Anesth Analg. 2010.

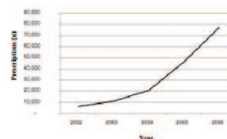
### Addiction

RESEARCH REPORT

#6 (6) 1331-1340 (2008) 07716

#### The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone

Mark A. Ware & Emmanuelle St Arnaud-Trempe  
Unit 1304, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada



“The overall findings of this study suggest that the prevalence of current abuse of nabilone is low, and that cases of diversion and abuse are isolated and rare”

## Marihuana Medical Access Regulations (MMAR)



- Health Canada grants access to cannabis for medical use to those who are suffering from grave and debilitating illness
- Deals **exclusively** with the medical use of cannabis (not prescription cannabinoids)
- [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/index-eng.php)



## The Marihuana Medical Access Regulations

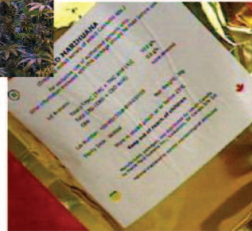
- **Category 1** :
  - Severe pain and/or persistent muscle spasms for multiple sclerosis, spinal cord injury and spinal cord disease;
  - Severe pain, cachexia, anorexia, weight loss, and/or severe nausea from cancer, HIV/AIDS infection;
  - Severe pain from severe forms of arthritis;
  - Seizures from epilepsy;
  - Compassionate end-of-life care
- **Category 2** is for applicants who have a specialist confirmed diagnosis with debilitating symptom(s) of medical condition(s) other than those in Category 1.

The screenshot shows the Health Canada website page for "Medical Use of Marihuana". The page features a navigation menu with options like "Français", "Home", "Contact Us", "Help", "Search", and "canada.gc.ca". The main content area is titled "Medical Use of Marihuana" and includes a sidebar with links such as "About Medical Marihuana", "Health Canada's Marihuana Supply", "How to Apply", "Law Enforcement Issues", and "Stakeholder Statistics". The main text explains that Health Canada grants access to marihuana for medical use to those suffering from grave and debilitating illnesses, and provides a list of links for further information.

## Cannabis from Prairie Plant Systems



12% THC  
\$5/g  
Average dose: 2g/day



## Harm Reduction Journal



Research

Open Access

### Evaluation of herbal cannabis characteristics by medical users: a randomized trial

Mark A Ware<sup>1\*</sup>, Thierry Ducruet<sup>2</sup> and Ann R Robinson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Address: <sup>1</sup>Departments of Anaesthesia and Family Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada and <sup>2</sup>Herold Prisoners Inc., 911 Chemin

Montreal, Quebec, Canada

Email: Mark A Ware\* - mark.ware@mcgill.ca; Thierry Ducruet - t.ducruet@heroldprisoners.com

Ann R Robinson - a.r.robinson@heroldprisoners.com

\* Corresponding author

Published: 13 November 2006

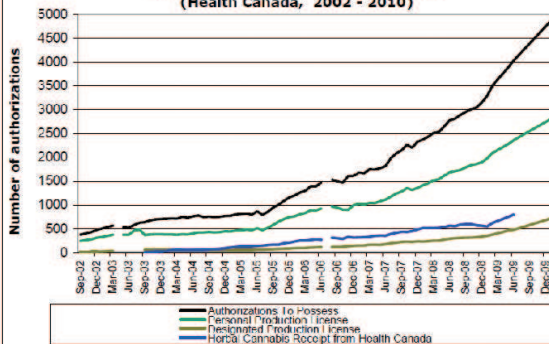
Harm Reduction Journal 2006, 3:12 doi:10.1186/1475-2875-3-12

Received: 15 August 2006

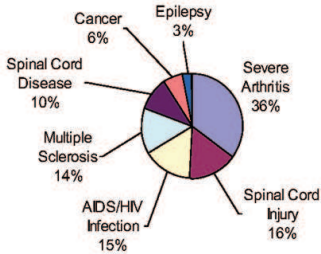
Accepted: 13 November 2006

“...the product with highest THC content (12%), highest humidity (14%) and largest grind size (10 mm) was rated highest overall. Significant differences were noted between preparations on overall appearance and colour ( $p = 0.003$ ).”

Authorizations to Possess Medical Marijuana via the Marihuana Medical Access Regulations (Health Canada, 2002 - 2010)



**Disease Distribution of 2604 Patients with MMAR  
Category 1 Approvals (Up to Feb 6, 2009)**



Health Canada 2009



## Education

- 2009 ACE program:
  - 'Cannabis and Cannabinoids in Medical Practice: Challenges and Opportunities'
  - 539 participants
  - 28 locations
- 2010 ACE program
  - "Case-based Workshops"
  - 454 registrants
  - 19 locations



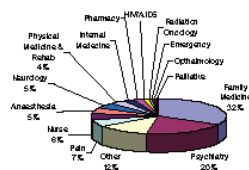
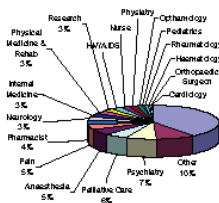
## Education

ACE 2009

n=539

ACE 2010

n=454





## Summary and recommendations

1. Education
  - Physicians
  - Patients & Public
  - Politicians & Policy Makers
2. Research
  - Epidemiology
  - Clinical Trials
  - Long term safety
3. Supply
  - Pharmaceutical R&D innovation
  - Licensed cannabis and cannabinoid production with regulation on distribution and monitoring
4. Collaboration

## **POSIÇÃO DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS EM RELAÇÃO À CRIAÇÃO DE UMA AGÊNCIA BRASILEIRA DA CANNABIS MEDICINAL**

Posicionamento da Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas (ABRAMD)

***Evaldo Melo de Oliveira*** - *Presidente da ABRAMD*

Posicionamento da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)

***João Carlos Dias*** - *Representante da ABP (AUSENTE)*

Posicionamento do Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)

***Ana Cecília Marques*** - *Representante do Departamento de Dependência Química da ABP*

Posicionamento da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)

***Ennio Candotti*** - *Representante da SBPC*

Presidente: ***Ennio Candotti***, *SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência)*

Secretário: ***José Carlos Galduróz***, *UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

# Posicionamento da Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas (ABRAMD)

*Evaldo Melo de Oliveira*

*Presidente da ABRAMD*

Quero agradecer aos organizadores do evento, dar um abraço particular em Carlini, meu mestre, pessoa com quem, além de uma concordância teórica e técnica, eu tenho um afeto muito grande. A todos os organizadores, a todas aquelas pessoas que trabalharam e tentaram trazer para essa sala uma platéia plural, e para essa mesa também uma participação plural. Eu sou psiquiatra, sou psicanalista, sou de Pernambuco. Na verdade eu sou de Caruaru, sou de uma cidade do interior de Pernambuco. A ABRAMD é uma associação jovem, a ABRAMD tem apenas cinco anos, mas é uma associação em que todas as pessoas tem muita história dentro do estudo de álcool e outras drogas. A ABRAMD nasceu de uma associação de pessoas que entendia que era necessário ampliar o discurso, de ampliar a visão, de ampliar a abordagem da questão da droga. A ABRAMD nasceu da compreensão de que esse fenômeno complexo que é o uso de drogas às vezes transcende a evidência. Esse fenômeno complexo precisa de olhares, precisa de saberes que transcendem aquela hegemonia, aquela posição intolerante e arrogante como se trata às vezes dessas questões. Dentro dessa compreensão da ABRAMD, a gente entende que não há nenhum discurso, não há nenhum posicionamento que não seja ideológico, não há a possibilidade de você emitir conceitos sem emitir junto uma compreensão e, portanto, uma ideologia. O que a gente precisa, eu digo para os meus alunos, quando eu sinto que um aluno está se sentindo muito sabido, eu digo para ele: você está obrigado a ir todas as semanas numa grande livraria ou numa grande biblioteca para você ver o quanto você não sabe ainda, o quanto você não leu ainda e o quanto ainda você não vai ler e não vai saber ao longo de toda a sua vida. A ida a uma biblioteca nos faz sentir absolutamente parciais e ignorantes em relação a muitas coisas. Então, por tanta humildade, eu preciso ouvir, eu preciso ler. Você vai na biblioteca, eu digo para o meu aluno, vai na biblioteca olhar ao redor de você e veja o quanto você não vai saber e aí você volta para trabalhar e estudar. Então, dentro desse conceito de que é preciso a gente ter uma postura de tentar saber mais, dentro desta compreensão de que esse fenômeno tão, tão discutido precisa ter abordagens mais amplas, é que faz sentido que a gente esteja presente aqui nessa mesa, representando uma associação de pessoas. É preciso, é urgentemente e necessário que a gente possa compreender, estudar e pesquisar. Dentro dessa compreensão da ABRAMD a gente tem convicção de que um elemento fundamental é a pesquisa. Essa sensação de ignorância eu tive muito



ontem quando ouvi os colegas brasileiros, não só quando ouvia os colegas estrangeiros. Como eu desconhecia, eu não tenho acesso ao jornal de psicofarmacologia, eu não tenho acesso a essas pesquisas básicas, eu sou um clínico, eu sou um psiquiatra clínico. O quanto eu desconheço, o quanto eu desconheço o que se faz no Brasil, quanto mais o que se faz lá fora. Então, dentro dessa perspectiva, eu acho que a proposta desse encontro é uma proposta simples. A proposta desse encontro é apenas o seguinte: precisamos ter uma Agência que possa estudar, que possa monitorar, que possa, de fato, estabelecer uma posição a respeito do uso medicinal da *Cannabis*. Dentro de toda essa complexidade que a gente fala do fenômeno drogas, essa é uma questão, é um pergunta simples de se responder. Devemos ter uma Agência que regule todo esse processo? É preciso que a gente diga, como dizia um colega do Canadá e eu em algum momento em que falávamos de uma outra situação: eu tenho sentido que nós estamos saindo de alguns anos perdidos. Eu tenho uma sensação que o Brasil nos últimos anos perdeu tempo, que nós perdemos alguns anos de estudo, de pesquisa, de avanço, pela intolerância e pelo preconceito. Tem prevalecido infelizmente no Brasil o preconceito. Então, a pergunta pedida para a gente responder nesse encontro é absolutamente simples. Devemos ter um estudo do uso medicinal da *Cannabis*? Devemos para esse estudo ter uma Agência que o regule? Claro. Essa é a resposta que a gente tem que dar.

Evidentemente que todas as coisas que foram faladas ontem, demonstram que há toda uma preocupação, a maior preocupação, em fazer pesquisa. O que a gente tem de fazer de fato é resgatar a nossa responsabilidade com as pessoas que sofrem; resgatar a nossa responsabilidade com aquelas pessoas que, por exemplo, tem esclerose múltipla. Há várias pesquisas mostrando que temos princípios ativos claros para tratar essas pessoas e que o uso de determinado medicamento e determinada prescrição é indicado, por que não usá-las? E se vamos usá-los, por que não usar dentro de uma regulação? Fiquei surpreso! A nossa ignorância é tamanha que eu desconhecia inclusive a lei. Claro eu já tinha lido, mas isso tinha me passado. Nós temos a autorização legal para fazê-lo. Dizia aqui o promotor ontem e nos mostrava o General Uchoa: a lei brasileira permite o cultivo, o plantio, a produção da maconha ou de qualquer outra droga para fins de estudos, de pesquisas e de utilização medicinal. Há prescrição na lei. Fiquei surpreso também de saber que quem autoriza isso é o Ministério da Saúde. Não é a Ciência e Tecnologia; não é a Agricultura. É a Saúde. Então veja: eu não gosto da comparação do estudo da maconha com a bomba atômica. Não gosto. Eu acho que a maconha ou qualquer droga não deve ser comparada a um elemento de destruição em massa. Não é esse o nosso conceito, não é essa a nossa compreensão, não é essa a nossa vivência no dia-a-dia na clínica e no contato com as pessoas que as usam. Então meus amigos, meus companheiros de ABRAMD, meus companheiros de mesa, o que a ABRAMD vem dizer é que devemos parar de perder tempo. Nós estamos num momento de privilegiar a pesquisa. Nós, neste momento, temos a responsabilidade

de sair daqui com uma posição para marcar uma audiência com o Ministro da Saúde e dizer: há um grupo de técnicos que quer estudar; há um grupo de pesquisadores que quer apoiar as suas pesquisas, há um grupo de pesquisadores que sofre para poder importar, como dizia o colega de Ribeirão Preto, e a gente tem a possibilidade legal de fazer. O que a gente quer é apenas que a lei seja aplicada. Então, a pergunta que é o motivo desse seminário, até nem sei se precisaria ser feita porque já há autorização legal para haver essa Agência. Professor Carlini, a ABRAMD vem dizer que há estudos suficientes, há pesquisas suficientes no mundo, há acordo suficiente no Brasil para a gente dizer: sim, precisamos de uma Agência que trabalhe a questão do uso medicinal da *Cannabis*, e já existe sobejamente a experiência internacional e a experiência nacional para que a gente possa responder aqui e agora. Queremos sim uma Agência que possa cuidar do uso medicinal da *Cannabis*. Obrigado meus amigos da ABRAMD que me autorizaram a vir aqui e dizer isso para vocês, obrigado aos organizadores mais uma vez e quero dizer que me nego a ser guiado por quem pensa que sabe tudo, me nego a ser monitorado por aqueles que acham que já estudaram tudo. Acho que esse é o pensamento da ABRAMD e esse é o desafio que nós temos.

Muito obrigado.

## **Posicionamento da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)**

***João Carlos Dias***

*Representante da ABP*

*Nota: O Doutor João Carlos Dias, representante da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), teve um problema de saúde de última hora. Compareceu, de surpresa, e falou em nome do Departamento de Dependência Química da ABP a Dra. Ana Cecília Marques, acompanhada do Dr. Ronaldo Laranjeira, diretor daquele Departamento. Infelizmente ambos retiraram-se imediatamente após a fala.*

## Posicionamento do Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)

**Ana Cecília Marques**

*Representante do Departamento de Dependência Química da ABP*

Bom dia a todos. Eu explico essa questão do meu lugar aqui e não do João Carlos Dias. Ele teve um problema familiar e eu venho então me posicionar em relação ao Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria.

Em função de todo o levantamento que já foi feito ontem e de todos os relatórios apresentados também hoje pela manhã, o Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria, que sempre considerou importante a questão da pesquisa sobre o uso medicinal da *Cannabis*, considera que: tendo em vista os próprios levantamentos nacionais produzidos pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, mostrando o aumento do consumo de *Cannabis*, principalmente entre adolescentes e também na população adulta e ser a droga ilícita mais consumida aqui no Brasil; considerando também o levantamento internacional da INCB apontando para o aumento das apreensões em relação à *Cannabis* aqui no Brasil e também obviamente o aumento do seu consumo; considerando o impacto da *Cannabis* na saúde mental, também publicado pela própria Associação Brasileira de Psiquiatria numa revisão com pesquisas internacionais e aí apontando para esse impacto que todos conhecem, inclusive apontados nos levantamentos nacionais da influência da *Cannabis* na cognição e na educação dos nossos adolescentes, sendo a principal causa, entre outras drogas, do abandono em relação à escola; e considerando as necessidades prementes do Brasil que ainda carece de muitos estudos, a gente concorda em relação a isso: *a realização de estudos epidemiológicos como o colega que antecedeu mostrou para que a epidemiologia direcione as políticas e direcione os investimentos que devem ser feitos com o próprio dinheiro público.*

O que é mais necessário para o Brasil está nos nossos poucos levantamentos. Nós temos problemas muito importantes que direcionam a nossa carga de doenças. O índice que a Organização Mundial da Saúde encaminha para o governo anualmente, mostrando que o álcool e o tabaco são os fatores mais preponderantes desse índice, impacta consideravelmente a nossa saúde. Também é muito importante que em função disso, de todos os levantamentos, nós tenhamos uma revisão da política nacional para lidarmos com o abuso do álcool na

adolescência, com a epidemia do crack, com a dependência da nicotina já na adolescência e segundo os nossos próprios levantamentos. Pensamos que falta também, e consideramos isso muito importante, uma avaliação econômica do impacto das drogas aqui no Brasil. O Departamento vem concordar, **sim**, com a necessidade de pesquisar sobre o uso de *Cannabis* Medicinal e direcionar então esforços para desburocratizar as Agências que nós já temos. Como sabemos, *temos* todas as dificuldades, os colegas ontem e hoje colocaram claramente como é difícil fazer toda a importação da droga, pesquisar, fiscalizar. Então, que nós possamos juntar esforços para que se desburocratize as Agências já existentes aqui no Brasil: FAPESP, CAPES, CNPq; que aprofundemos esse debate com instituições e Agências que não estão aqui representadas como o CNPq, a ABEAD e também, o que é muito importante, que esse debate seja muito mais aprofundado antes de um passo tão importante como a criação de uma Agência nacional específica para esse tema com essa nossa realidade que eu aponte anteriormente. E também, além disso, coloque a ANVISA, próxima dessas associações, muito mais para desburocratizá-las, e ao Conselho Federal de Medicina para fazer todo esse controle dessas pesquisas já que como o colega mostrou nos últimos dez anos, e ontem o dia inteiro, nós temos muitas pesquisas com diferente rigor metodológico que tínhamos até vinte anos atrás. Então, agora sim, há dez anos, esse rigor, esse tamanho da amostra, toda essa necessidade de controle desses estudos, tem sido feitos porque tem sido muito importante entender também onde estão esses benefícios, de que forma eles podem nos ajudar e, finalizando, *gostaria de colocar* que a Associação Brasileira de Psiquiatria, em dez dias, *agendará* uma reunião com toda a sua diretoria, levando em consideração esse nosso levantamento de evidências e de necessidades ou não de se criar uma Agência e *deverá* também publicar, e então encaminhar para os organizadores desse evento, um documento do seu posicionamento. Nós ainda consideramos, e o Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria me mandou uma mensagem ontem dizendo da necessidade de que *“já que esse debate volta para esse cenário, que seja mais aprofundado cientificamente e que as associações nacionais estejam presentes para colocar a sua opinião”*. Então, em dez dias a Associação Brasileira de Psiquiatria emitirá o seu posicionamento referendado pela Diretoria e pelas Federadas; e espera que exista outro fórum científico para que se aprofunde *o debate* em relação à criação dessa Agência Nacional.

Obrigada.

# Posicionamento da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)

***Ennio Candotti***

*Representante da SBPC*

Cabe-me dizer algumas palavras e um esclarecimento; eu não sou médico, sou de formação físico. Então, perdoem as palavras que soam de modo estranho, o olhar de um extraterrestre, mas talvez isso também possa ajudar na nossa reflexão. Estou aqui representando a Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, mas o que eu direi é em boa parte de responsabilidade pessoal. Obviamente eu encaminharei um relatório à diretoria da SBPC favorável à criação da Agência. Acho que não é preciso, me deter sobre as razões pelas quais eu farei isso porque já foram ditas pelos colegas que me antecederam e a discussão de ontem e de hoje foi lúcida, clara. Eu aproveitarei esses dez minutos para contar a vocês as perguntas que as questões colocadas ontem e hoje provocaram. Primeiro: sinto que há uma grande preocupação em limitar a discussão ao uso médico da *Cannabis*. Eu entendo perfeitamente a preocupação de não dar aos opositores, digamos bem intencionados e mal intencionados, sinceros e pouco sinceros, instrumentos de desqualificação da discussão. No entanto, acredito que essas formas de desqualificação são parte do nosso problema. Já há quatro, cinco, anos atrás em outro seminário discutimos e na oportunidade estávamos menos informados sobre o sucesso de alguns medicamentos produzidos com *Cannabis*, mas o quadro da situação estava claro já na época. Lembro-me das resistências de alguns participantes preocupados com os possíveis abusos que poderiam surgir com uma política mais permissiva, assim como a qualificavam. É óbvio que nesses dias foi esclarecido que a questão da permissividade ocorre em vários campos e eu lembro que naquele momento lembrei que não há permissividade maior do que ser corinthiano, admitir que a torcida do Corinthians possa crescer de maneira sem controle, uma vez que ser torcedor do Corinthians também provoca pânico, estresse, excitação. Aquilo porém que me chamou mais a atenção, perdoem os médicos, é a grande preocupação com a dor e uma relativa dificuldade em admitir que o prazer também é um problema que pode ser considerado médico, ou seja, ele está dentro de um universo das nossas preocupações. O prazer em geral é mais difícil de ser qualificado do que a dor, a dor é dor, o prazer pode ser satisfação, relax, distensão, um estado de espírito; tem pessoas que sentem prazer em ser

moderados, por exemplo. Outros que sentem prazer em serem conservadores. Penso então que há um amplo campo de pesquisa em *Cannabis* que requer alguma atenção também. Estão em jogo as razões pelas quais encontramos tanta dificuldade em lidar com questões como a *Cannabis* e isso se deve a uma certa dificuldade em lidar com símbolos e como tratá-los a nível político dentro da sociedade. Nesse sentido, eu acredito que essa batalha da criação da Agência deve e pode ser levada adiante como, nas instâncias mais específicas, tão especializadas quanto possível, mas não nos iludamos: voltaremos sempre a nos confrontar com as grandes questões da dor e do prazer, da permissividade e da moderação e dos limites que se colocam à condição humana. Nesse sentido, acredito que a mensagem de hoje, do Mark Ware, nos incentiva a promover uma campanha, um movimento, uma discussão a nível nacional para que as informações sejam melhor distribuídas e enfrentar a discussão, com um público mais amplo, sobre os significados das nossas propostas e também da sua repercussão na discussão de outras questões. Por exemplo: a questão do crack levantada ontem. Ao ouvir de um paciente que graças a inalações de *Cannabis* declarou sentir-se melhor, lembro que há um princípio da cultura de nossa sociedade que fazer o mal a si próprio é preferível que fazê-lo a outros. É um princípio ético fundamental. A partir daí podemos apoiar a alavanca de nossas iniciativas e não provocar o mal; é um princípio superior que pode orientar toda uma campanha de esclarecimento e de debates e com isso também enfrentar as correntes de opinião que tendem à repressão e ao tolhimento da própria discussão.

## *Relatório de participação no “Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da Cannabis Medicinal?”- organizado pelo CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Departamento de Psicobiologia da UNIFESP – apresentado à diretoria da SBPC por Ennio Candotti*

### *1. Resultados experimentais com pesquisas com a Cannabis e com medicamentos produzidos no exterior*

Foram apresentados resultados de pesquisas com substâncias canabinóides e os resultados das últimas décadas de seu uso terapêutico. Ethan Russo, da School of Medicine University of Washington, Mark A. Ware, da Magill University Health Centre do Canadá e William George Notcutt, da University of East Anglia School of Health e Marco van de Velde do Ministério da Saúde da Holanda, chefe da Agência de *Cannabis Medicinal*.

Nos USA a molécula do THC foi sintetizada e comercializa-se o Marinol ( $\Delta^9$ -THC sintético), no Canadá o Cesamet (também canabinóide sintético (ambos por via oral), no UK é produzido o Sativex (extrato de maconha em spray) e na Holanda o Bedrocan (folhas e inflorescências da planta). Em todos os relatos ficou evidente a contribuição positiva da maconha (o THC e o CBD em diferentes dosagens) para inibir dores reumáticas, controle de ansiedade, anorexia, insônia, espasticidade e inibição do crescimento de determinados tipos de câncer.

No Canadá foi determinante para a mudança da legislação a ocorrência de um caso clínico em que um paciente que sentia dores agudas de origem neuro e miopática, devidas à esclerose múltipla avançada, acusava sensíveis melhoras ao fumar doses controladas de maconha, sendo comparativamente insensível a outros tipos de medicamentos.

A.W. Zuardi e J.S. Crippa da USP Ribeirão Preto, e Dartiu X. Silveira (UNIFESP) e R. Takahashi (UFSC) apresentaram resultados de pesquisas com canabinóides realizadas no país, destacando a dificuldade de obter autorização para utilizar em pesquisas *Cannabis* ou derivados, devido ao controle e legislação em vigor no país.

Destaco o relato de Dartiu Silveira sobre o uso da maconha no tratamento da dependência de crack. Substituindo inicialmente o uso do crack por *Cannabis* e finalmente reduzindo progressivamente o uso da própria *Cannabis*.

### *2. Manifestações de Associações Científicas e órgãos de Governo*



Estavam presentes representantes da Associação Brasileira de Psiquiatria, da Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas e Associação Médica Brasileira, além da SBPC. Todos concordaram que é oportuno criar uma Agência Brasileira para a *Cannabis* Medicinal. Representantes da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, da COSAM - Coordenação de Saúde Mental do Ministério da Saúde e da SENAD - Secretaria Nacional de Políticas para Drogas, também se manifestaram favoravelmente à criação da Agência.

### 3. *Recomendações à SBPC*

Sugiro que a Diretoria da SBPC ao examinar a questão observe que:

- i. Em 2004 a SBPC manifestou-se favoravelmente a uma proposta do CEBRID que retirava a *Cannabis sativa* da lista IV da Convenção de Entorpecentes 1961 – OMS (que absurdamente a iguala em periculosidade para a saúde à heroína!)
- ii. Nestes últimos seis anos foram realizados importantes progressos sobre o sistema canabinóide, a planta e se conhece melhor o sistema de neurotransmissão central.
- iii. Pelo menos quatro medicamentos à base de maconha e derivados foram aprovados nestas últimas décadas pelas autoridades de saúde dos países produtores: Bedocran (Holanda), Marinol (sintético USA) e Cezamet (Canadá) e Sativex (UK).
- iv. Para lidar com a maconha a ONU recomenda criar uma Agência Nacional para a *Cannabis* Medicinal, com o objetivo de aprovar e controlar o seu uso médico.
- v. A legislação brasileira já foi adaptada à recomendação da ONU, prevendo o uso medicinal da *Cannabis* e a criação de uma Agência de controle e regulamentação das autorizações de uso.

Falta portanto implementar a legislação e a recomendação da ONU e, principalmente, atender aos reclamos de pacientes que encontram neste medicamento alívio para suas penas.

Será preciso, para tanto, vencer as resistências de setores conservadores da sociedade e de alguns meios de comunicação, muitas vezes desinformados e preconceituosos.

Sugiro ainda que a SBPC e o CEBRID entrem em contato com os candidatos à presidência da república e procurem estabelecer com eles um procedimento consensual no tratamento da “maconha medicinal” de modo que a omissão desta sensível questão não seja explorada em benefício de um ou outro candidato.

# Posicionamento da Associação Médica Brasileira (AMB)

***Dartiu Xavier da Silveira***

*Representante da AMB*

Bom dia a todos. Eu queria agradecer o convite de estar aqui com vocês. A maioria de vocês me conhece como professor aqui da UNIFESP mas hoje estou aqui em outra roupagem. Eu estou representando a Associação Médica Brasileira, por uma coincidência, e a idéia é falar um pouco sobre a posição da Associação Médica Brasileira; claro que recheada pela minha preferência pessoal, pelas minhas visões. Então, vamos a questão “Por uma Agência Brasileira de *Cannabis* Medicinal?”. Claro que eu poderia fazer a guisa de introdução toda uma questão do histórico da maconha ou, melhor ainda, talvez o histórico da maconha na medicina ou a evolução das políticas públicas diante disso ou o atraso fenomenal que houve na evolução da ciência em cima de posturas políticas bastante questionáveis, mas isso é um tema do evento como um todo e isso provavelmente vocês já ouviram falar muito nesses dois dias e, provavelmente, com professores com muito mais propriedade do que eu. Então, eu optei por fazer nessa apresentação um relato pessoal, relato pessoal do meu envolvimento com três pesquisas envolvendo maconha. Eu sou diretor do PROAD, do Programa de Orientação e Atenção a Dependentes do Departamento de Psiquiatria dessa Universidade. A primeira experiência que eu queria relatar brevemente, bem sucintamente, já que a gente não tem muito tempo, é sobre um trabalho que foi publicado, da nossa autoria, do nosso serviço, O Uso Terapêutico de *Cannabis* por Usuários de Crack no Brasil. Esse trabalho foi publicado no *Journal of Psychoactive Drugs* em 1999, ou seja, um trabalho que já tem mais de dez anos, cujo objetivo básico é investigar os fenômenos espontâneos observados entre os nossos pacientes, usuários de crack, que era a utilização de cigarros de maconha para diminuir sintomas de abstinência de crack. Ou seja: os próprios usuários de crack tomaram a iniciativa ao perceberem que através do uso de cigarros de maconha eles conseguiam controlar a fissura, a compulsão pelo uso de crack. A postura oficial médica é de dizer não a qualquer droga, então normalmente essa seria a nossa postura. No entanto, como esse relato foi aparecendo cada vez mais entre os nossos pacientes, nós resolvemos dar um voto de confiança aos nossos pacientes, à sabedoria deles e acompanhá-los sob análise durante um ano e ver o que acontecia com isso que eles estavam propondo. Foram cinquenta pacientes que procuraram os nossos serviços e que preenchiam o critério de diagnóstico para dependência pesada de crack. Obviamente excluía-se aqueles pacientes que apresentavam outros

diagnósticos psiquiátricos associados. Não vou enumerar questões metodológicas, por uma questão de tempo, mas sessenta e oito por cento desses pacientes interromperam o uso de crack referindo que a *Cannabis* diminuía a fissura e que ajudou esses pacientes a ficarem abstinentes. O consumo médio de maconha nos três primeiros meses foi de três a quatro cigarros por dia. A média de tempo que eles demoraram em se tornarem abstinentes do crack: cinco foram em duas semanas.

Os efeitos benéficos da *Cannabis* relatados por esses pacientes: diminuição da ansiedade, diminuição de sintomas de abstinência do crack, ganho de peso, melhora do sono, modificação de hábitos e de atitudes indesejáveis; inclusive a saída do circuito das drogas ilícitas. Esses pacientes não precisavam mais entrar na favela, não precisavam mais levar tiros ou serem esfaqueados ou se verem numa situação de risco social. Curiosamente o uso de *Cannabis* passou a ser apenas ocasional após os seis primeiros meses, em decorrência, sobretudo, dos sintomas emocionais e sociais; ou seja, esses próprios pacientes sentiam que a maconha não estava fazendo bem para eles e eles espontaneamente abandonaram o uso de maconha depois de três meses. Os desdobramentos desse trabalho. Aí é que talvez a gente comece a ver que a coisa fica mais delicada. O Ministério da Saúde se interessou muito por esse trabalho. O Ministério da Saúde teve até uma proposta de fazer um estudo multicêntrico com esse trabalho, mas não conseguiram levar para frente. Não houve como o comitê de ética apoiasse, aprovasse, esse tipo de trabalho por tudo que se reveste atrás da questão do uso de *Cannabis*. Se fosse qualquer medicação, teria a aprovação absolutamente imediata desse tipo de possibilidade. Também teve duas Agências financiadoras que recusaram esse trabalho, embora a gente tivesse uma descrição do projeto e o ensaio do desenho experimental metodologicamente muito bem feito. Se fosse uma medicação a gente conseguiria. A segunda experiência nossa é um trabalho que foi motivo de uma tese de mestrado que eu orientei, do Francisco Rocha, sobre o uso terapêutico de *Cannabis* em pacientes em quimioterapia que apresentavam náusea e vômito. É uma revisão sistemática e uma meta-análise. Em linhas gerais, o objetivo básico seria avaliar a eficácia anti-emética de canabinóides em pacientes com câncer que recebiam quimioterapia através da utilização de uma revisão sistemática. Os estudos escolhidos foram os que compreenderam todas as publicações dos bancos de dados como *PUBMED*, *EMBASE*, *PSYCINFO*, *LILACS*, e *The Cochrane Collaboration Controlled Trials Register*, desde o seu início até 2006. Dos resultados, falando brevemente, foram investigados inicialmente quase treze mil artigos e trinta preencheram os critérios de inclusão para essa revisão sistemática demonstrando superioridade da eficácia anti-emética dos canabinóides comparados com as drogas convencionais e com o placebo. Os efeitos anti-eméticos foram mais intensos e ocorreram mais frequentemente entre os pacientes que usaram canabinóides, obviamente. Só para complementar, dessa tese, cinco metanálises foram feitas, uma comparação do dronabinol com o placebo e outra do dronabinol com neuroléptico, a terceira com nabilone e neuroléptico, quarta com levonantradol

com neuroléptico e a quinta uma metanálise sobre a preferência dos pacientes seja por *Cannabis* ou por outras drogas. Desdobramentos: tentamos a partir desses resultados, detalhe: esse artigo foi publicado no *European Journal of Cancer Care* e teve uma repercussão muito boa no meio, foi muito valorizado e a partir dessa revisão sistemática e de metanálise a gente fez uma proposta de um ensaio clínico humanizado com pacientes em quimioterapia, no sentido de tentar ver algumas questões mais específicas na medida em que essa revisão com metanálise envolvia uma série de comparações com neurolépticos e a gente queria saber as comparações com as medicações amplamente utilizadas. Não foi possível conduzir por dois motivos: a gente não consegue uma aprovação do Comitê de Ética. Nesse caso não foi problema de agência financiadora, foi a questão da aprovação do Comitê de Ética nesse estudo. E a terceira experiência nossa é outra tese, uma tese de doutorado do Francisco Rocha, foi orientada pelo Jair Guilherme farmacologista da Santa Casa, sobre uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos antitumorais dos canabinóides. A idéia da tese do Francisco era a gente fazer um ensaio clínico, revisar o processo clínico, mas também não foi possível e a gente foi para metanálise à medida que tínhamos esses relatos de efeitos antitumoral dos canabinóides. Essa tese foi defendida na semana passada, então os dados estão bastante frescos e ainda não foram publicados.

Tínhamos de início a fundamentação para essa tese: todos os estudos dos efeitos medicinais amplamente comentados aqui. Há drogas aprovadas pelo FDA, os canabinóides, e há grandes estudos dos efeitos antitumorais. A gente queria saber qual era a consistência desses estudos. Então o objetivo dessa tese foi avaliar, através de uma revisão sistemática, os efeitos antitumorais dos canabinóides no tratamento de qualquer tipo de câncer em estudos em vivo e in vitro. Em vivo com animais de laboratório e em vitro em cultura de células tumorais. O objetivo específico foi de avaliação de efeitos celulares e moleculares do uso dos canabinóides na morte celular tumoral ou efeitos proliferativos na diminuição do crescimento tumoral na sua ação antineogênica, na sua ação antimetastática. A metodologia para os tipos de estudos que foram incluídos são estudos com ensaios clínicos em seres humanos, metodologicamente adequados, que utilizaram *Cannabis* ou canabinóides no tratamento antitumoral de qualquer tipo de câncer. Também surgiram dados da avaliação da ação antitumoral de canabinóides em qualquer tipo de câncer em animais de laboratório, bem como o uso de canabinóides em qualquer linhagem de células tumorais. Participantes da mostra seriam pacientes com qualquer tipo de câncer, independente de sexo, idade, local de tratamento, animais de laboratório com qualquer tipo de tumores, células tumorais ou experimentos in vitro. Quanto às intervenções que foram avaliadas, foram sobre a coleta de produtos derivados da *Cannabis* ou *Cannabis* fumada, independentemente do tempo de intervenção e da associação a outros tipos de terapias antitumorais, ou seja, a gente abriu o leque ao máximo possível para abranger a maior número de estudos, desde que metodologicamente adequados.

Medidas de desfecho: efeitos tanto em vivo quanto *in vitro*, efeitos antitumorais, efeitos antiangiogênicos e efeitos antimetastáticos. Por quê? O que se percebeu é que em alguns essas substâncias tinham efeito anti através de uma ação diretamente no tumor e amplamente impedindo a metástase ou impedindo a vascularização, ou seja, o tumor morre por falta de sangue, então efeito antiangiogênico. Também foi, como medida de desfecho, avaliar a segurança do tratamento, ou seja, seletividade na administração dos canabinóides, tanto *in vitro* quanto em vivo, porque não adianta você ter um remédio ideal, mas que não tem essa segurança de seletividade, ou seja, se ele matar célula sadia às vezes não é um bom remédio. Ele só tem que matar as células cancerosas. Resultado: para gente sintetizar essa tese, os efeitos antitumorais dos canabinóides, os mecanismos celulares descritos: apoptose, que seriam suicídios celulares, o seqüestro do ciclo celular e outros mecanismos. Foram avaliados diversos receptores canabinóides, CB1, CB2, TPRV1, o PPAR, entre outros, e receptores ainda não identificados, por exemplo, o CB3 tem sido muito utilizado e eventualmente outros que ainda não conhecemos. Também com relação àqueles mecanismos angiogênicos que impedem o tumor de se vascularizar: inibição direta da migração celular, da sobrevivência da célula da vasculatura endotelial e supressão dos fatores pró angiogênicos. Nessa tese identificamos algo que já havíamos identificado sobre o efeito antitumoral de canabinóides em três mil novecentos e vinte artigos. Desses três mil novecentos e vinte artigos selecionamos, por qualidade metodológica, mil duzentos e sessenta e oito resumos, a partir dos quais reavaliamos e selecionamos cento e noventa e nove artigos completos, dos quais cento e dezessete eram artigos que preenchiam todos os nossos critérios de inclusão na tese. Ou seja: a gente tinha um cabedal de informação científica muito maior do que a gente esperava.

Finalizando, dentro dessas evidências dos efeitos antitumorais dos canabinóides, desses artigos incluídos, trinta e seis seriam gliomas, seis neuroblastomas e quatro feocromocitomas, oito cânceres de próstata, quinze artigos sobre câncer de mama, cinco sobre cérvix uterino, dois sobre câncer de pâncreas, cinco sobre câncer hepático, onze sobre câncer colo retal, cinco para tireóide, cinco para pulmão, dezessete para leucemia, três para pele e um artigo para cada um desses tipos de câncer: timoma, carcinoma epitelial oral, sarcoma de Kaposi, câncer gástrico, rabdomyosarcoma, osteossarcoma, ou seja, a quantidade da produção científica foi algo que impressionou a gente, a quantidade de artigos muito bem conduzidos metodologicamente mostrando as evidências dos efeitos antitumoral dos canabinóides. A tese tem uma série de detalhes, mostra a ação antitumoral comprovada *in vitro* e a evidência dessa ação *in vivo*. Ação antiangiogênica *in vitro* e a evidência *in vivo*. Uma seletividade da ação antitumoral *in vitro* e a segurança na administração *in vivo*, ou seja, esses canabinóides tiveram uma ação somente sobre as células cancerosas, não tiveram uma ação sobre as células normais. Bom, e o que a gente pensa de tudo isso? Olhando para essas três experiências, mostrando toda a importância dessa série de experiências, reduzidas,

de um serviço apenas, experiências mais específicas pra mim, e as dificuldades em duplicar, em ampliar e estudar isso mais a fundo e essa experiência com usuário de crack, os pacientes em quimioterapia, em neoplasia, essas duas através de estudos de metanálise e revisão sistemática. Eu não posso basear uma decisão de uma associação tipo AMB na minha experiência pessoal, mas a minha experiência pessoal não vai apenas ser ilustrativa porque senão a gente vai para a literatura e ela apenas corrobora o que a gente está vendo em toda a literatura. Então, a postura da AMB, ilustrada por essa experiência minha, seria de que é imprescindível a criação da Agência e a gente já está atrasado há muito tempo na formação de uma Agência Brasileira para *Cannabis* Medicinal. Eu gostaria de parabenizar o professor Carlini por essa iniciativa que já vem muito tardiamente, mas ainda bem que veio. Obrigado pela atenção.

**Ennio Candotti:** Obrigado Dartiu, foi ótimos termos trazido você para a mesa antes do intervalo porque respondeu a muitas das interrogações levantadas, inclusive a do crack. A minha pergunta é: se a *Cannabis* tem uma variedade tão grande de efeitos terapêuticos, todas as causas terão a mesma origem? Todas essas doenças que a *Cannabis* inibe têm a mesma origem? A *Cannabis* deveria receber um monumento por nos indicar uma seqüência de parentescos entre doenças.

# The National Agency for Medicinal *Cannabis* in the Netherlands

**Marco van de Velde**

*Head Office of Medicinal Cannabis, Netherlands*

## Abstract

The Office of Medicinal *Cannabis* (OMC) was established in 2000 as a National Agency in compliance with Art. 28, 1961 Single Convention on Narcotic Drugs. In so doing, the government aimed to meet patients and patients-associations demands to gain access to pharmaceutical-grade medicinal *Cannabis*. The OMC presently acts as the state-wholesaler and assigns third parties to manufacture, perform quality-control measures and make logistical arrangements relating to the production of pharmaceutical-grade *Cannabis* products. Beside issues like organization and financial affairs the Office is responsible for quality control and focuses heavily on this aspect of the production process. The products available must comply with EU quality-control regulation, e.g. no pesticides or micro-organisms. The Office's experienced that product-standardization causes much difficulty for some manufacturers. For that very reason the Office terminated a contract with one of the two suppliers. Actors such as physicians, health-insurance companies and politicians are rather unfamiliar with the therapeutic properties of *Cannabis*. Healthcare professionals are poorly informed about the role medicinal *Cannabis* plays as part of therapeutic regiment aimed at addressing neuropathic pain, appetite loss and various other (chronic) symptoms. Dutch physicians conform to prescribed guidelines. At present, however, medicinal *Cannabis* is not automatically included in guidelines or included in university training programs. Therefore, the Office has initiated consulting patient-organizations and healthcare professionals associations to inform them and to initiate debate on the availability of beneficial treatments. Alongside physicians, medical advisors employed by health-insurance companies do not have a complete and up-to-date overview concerning the therapeutic applications of medicinal *Cannabis*. Medical advisors and physicians indicate the lack of clinical studies that must show therapeutic value with respect to registered pharmaceutical products. A present survey organized by the OMC has been shown that only 60-70% of health insurers in the Netherlands (partly) reimburse *Cannabis* due to this lack of evidence. As health insurers are susceptible for cost containment and continuously ask for pharmaco-economic

data about patient's use of *Cannabis* versus other medication, research on this topic would be of general interest.

## **A Agência Nacional da *Cannabis* Medicinal na Holanda**

***Marco van de Velde***

*Head Office of Medicinal Cannabis, Netherlands*

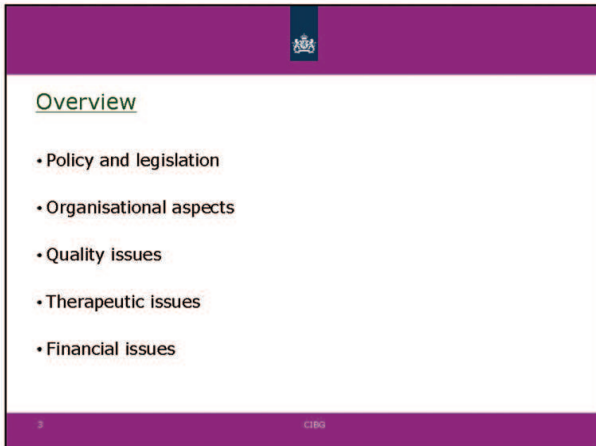
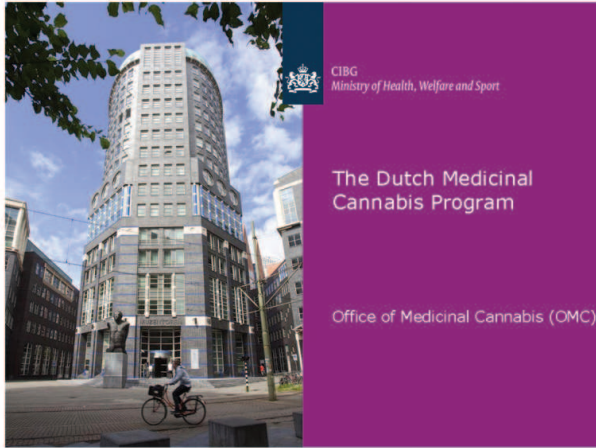
### **Resumo**

A Agência da *Cannabis* Medicinal da Holanda (ACM) foi criada no ano 2000 como uma Agência Nacional, em conformidade com o artigo 28 da Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961. Ao criá-la, o governo pretendeu atender a pacientes e às demandas de associações de pacientes para que tenham acesso aos produtos da *Cannabis* medicinal com qualidade farmacêutica. A ACM atualmente atua como órgão oficial do Estado responsável pela aquisição e armazenamento da *Cannabis* e atribui a terceiros a fabricação, a execução das medidas de controle de qualidade e os arranjos logísticos relacionados à produção de produtos de *Cannabis* com qualidade farmacêutica. Ao lado de questões como a organização e os assuntos financeiros, a Agência é responsável pelo controle de qualidade e centra-se fortemente sobre este aspecto do processo de produção. Os produtos disponíveis devem respeitar o regulamento de controle de qualidade, por exemplo, sem pesticidas ou micro-organismos. A Agência constatou que a padronização do produto trouxe muitas dificuldades para alguns fabricantes, sendo que, por esse motivo, a Agência promoveu a rescisão do contrato com um dos dois fornecedores. A classe médica, companhias de seguro-saúde e políticos são pouco familiarizados com as propriedades terapêuticas da *Cannabis*. Os profissionais de saúde estão pouco informados sobre o potencial da *Cannabis* medicinal como parte da intervenção terapêutica destinada a tratar a dor neuropática, a perda de apetite e de vários outros sintomas crônicos. Médicos holandeses agem em conformidade com as orientações para prescrição. Atualmente, no entanto, a *Cannabis* medicinal não é automaticamente incluída nas diretrizes farmacêuticas nem tampouco inserida em programas de formação universitária. Portanto, a Agência iniciou assessoramento às organizações de pacientes e



associações de profissionais de saúde para informá-los e dar início ao debate sobre a disponibilidade de tratamentos benéficos. Além dos médicos, consultores médicos empregados por companhias de seguros de saúde não têm uma completa e atualizada visão sobre as aplicações terapêuticas da *Cannabis* medicinal. Consultores médicos e médicos apontam a falta de estudos clínicos que evidenciem o valor terapêutico da *Cannabis* medicinal em relação aos produtos farmacêuticos registrados. Um levantamento atual organizado pela ACM tem demonstrado que apenas 60-70% das seguradoras de saúde da Holanda reembolsam (parcialmente) os gastos com *Cannabis* medicinal devido à falta dessas evidências. Sendo que as seguradoras de saúde são suscetíveis à contenção de gastos e continuamente solicitam dados fármaco-econômicos sobre o uso de *Cannabis* pelo paciente versus outras medicações, pesquisas sobre este tema serão de interesse geral.

*\* Nota explicativa: por motivos independentes da vontade da Comissão Organizadora deste evento e do palestrante Marco Van der Velde, seu artigo não pode ser entregue para compor este livro; portanto, em seu lugar foram reproduzidos alguns slides apresentados por ele no evento.*



## Overview

- Policy and legislation
- Organisational aspects
- Quality issues
- Therapeutic issues
- Financial issues



### Situation *before* 2000

- 10.000 – 15.000 users of cannabis for therapy (estimation);
- Illegal cannabis;
- Unknown quality;
- No pharmaceutical or medical support available;

4

CIRO



### Foundation of OMC

- In 1998 the Dutch government decided to establish an agency as regulator for medicinal cannabis according to art. 28 of Single Convention;
- Foundation of the Office of Medicinal Cannabis (OMC) (1 March 2000);
- Office of Medicinal Cannabis empowered as national agency (1 January 2001);

5

CIRO



### Single convention on narcotic drugs (art. 28; 1961)

With respect to hemp, hashish and hemp oil the OMC is, to the exclusion of others, authorized:

- to bring it inside or outside the Netherlands;
- to sell and deliver it;
- to have it available, with the exception of stocks maintained by those who have a license to cultivate, work up and convert.

6

CIRO



## Responsibilities

- Ensure constant quality of medicinal cannabis produced which meets pharmaceutical standards;
- Establish an effective procedure for distribution;
- Prevent leakage to the criminal circuit (tracking procedure / recordkeeping);
- Ensure availability of medicinal cannabis;

7

CIBO



## Products

- Cannabis flos, variety Bedrocan
  - Approx. 19% dronabinol,
  - <1% cannabidiol,
- Cannabis flos, variety Bedrobinol
  - Approx. 12% dronabinol,
  - <1% cannabidiol,
- Cannabis flos, variety Bediol, granulated
  - Approx. 6% dronabinol and 7,5% cannabidiol,

8

CIBO



9

CIBO



10

CIBG

*Bediol granulated*



11

CIBG



Organizational aspects

12

CIBG



### Internal organization

- Part of pharmaceutical affairs policy

and NOT

- Part of addiction care policy because:

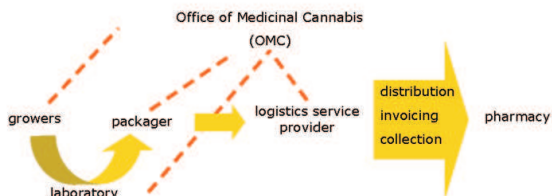
1. Patients using cannabis as a medicine should not be stigmatised as drug abusers.
2. Cannabis as a medicine should meet all pharmaceutical requirements.

13

CIBO



### Production and distribution model



14

CIBO



### Growers - requirements

Growers need:

- License to grow cannabis
  - according to Opium Act
  - supervised by Health Inspectorate
  - permitted by OMC
- Contract to supply cannabis
  - with Minister of Health
  - supervised by OMC

15

CIBO

## Growers – criteria for contracting

- Screening procedure;
- Directives for cultivation of medicinal cannabis (based on GAP).



16

CIBG

## Method of screening

Information obtained from

- Police;
- Judicial investigation / authorities;
- Health Inspectorate;
- Related companies database;
- Mortgage register



17

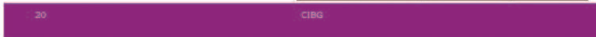
CIBG

## Growers – other points to consider

- Standardized product;
- Security of the production company / facilities;
- Continuation of the company;
- Mandatory compliance to GAP-rules and guidelines;
- Standard operating procedures (SOP's).

18

CIBG



## Quality issues







## Laboratory – quality control

- Monography available;
- Validated testing methods;
- Every batch tested;
- Approval by OMC;
- Certificate of analysis for pharmacists.



Testing

22

CIBG



## Laboratory – testing methods

- Identity (fingerprint);
- Content of cannabinoids (THC, CBD, CBN, others);
- Microbiology: molds, mildew, enterobacteriae, staph. aureus, etc.
- Heavy metals: lead, mercury, cadmium;
- Pesticides and residues (>100).

23

CIBG



## Logistics – packaging and distribution

- External partner;
- Quality standards: GMP / GDP;
- Recordkeeping procedure for tracking medicinal cannabis to the patient.



24

CIBG



## Requirements for quality assurance

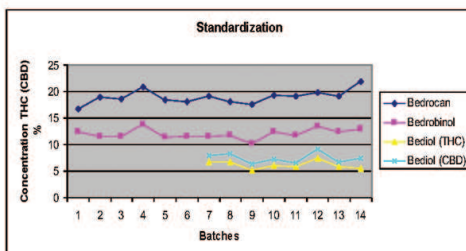
- GAP-contract with grower(s);
- Mandatory compliance to GAP;
- Standardization;
- Standard operating procedures (SOP's);
- Product specifications;
- Audits / Laboratory control.

25

CIBG



## Quality control: THC-concentration



26

CIBG



## Quality control: pesticides (example from 2003/4)

Batch	Compound	Concentration; mg/kg (standard)
0403AS5-18	piperonylbutoxide	5,19 (3,00)
	jasmolin-II	0,12
0903AS2-18	-	
0903AS5-18	-	
0403AS3-18	piperonylbutoxide	0,61 (3,00)
0203AS1-18	lindane	< 0,01 (0,60)
0802AS1 P15	piperonylbutoxide	8,20 (3,00)
	jasmolin-II	0,16
0303AS2-18	piperonylbutoxide	0,42 (3,00)
0603AS4-18	piperonylbutoxide	0,18 (3,00)

27

CIBG



## Medicinal cannabis complies with pharmaceutical quality guidelines

- Standardized product with constant content (dronabinol, cannabidiol and other)
  - Within ranges of regulatory authorities
- Very low concentration of degradation compounds (e.g. CBN)
- Free of contamination
  - Micro-organisms
  - Pesticides
  - Heavy metals

28

CIBG



## (Illegal) coffeeshopcannabis:

- Contaminated with fungi up to 500.000 cfu/gram;
- 50% of the samples taken were contaminated with pesticides;
- Heavy metals are present;
- No constant concentration of cannabinoids.

29

CIBG



## Microbiology: Cannabis BMC vs. coffee shop

(Source: A. Heelkamp et al; University of Leiden, the Netherlands)

Cannabis sample	aerobic bacteria (cfu/gram) <sup>1)</sup>	aerobic fungi (cfu/gram) <sup>1)</sup>	Identified pathogens
Bedrocan <sup>1)</sup>	<10	< 100	
Bedrobinol <sup>2)</sup>	<10	< 100	
A	<10	480000	
B	4500	800	
C	<10	1000	
D	70	120	
E	13000	6500	
F	80000	4800	
G	180	350	
H	27000	1300	
I	350	4200	
J	23000	91000	
K	5800	3600	<i>E. coli</i> <i>Penicillium</i> <i>Clostridium</i> <i>Aspergillus</i>

1) : CFU = colony forming units

2) : limit: total aerobic bacteria and fungi <100 cfu

30

CIBG



## Export of Medicinal Cannabis (or derivatives)

- Import licence (original copies in duplo);
- Contract;
- Apply for an export licence.

*For patients use: Finland, Germany, Italy, Luxembourg (Canada once in 2007)*

*For research/product development: Belgium, Germany, Switzerland, UK, USA*

31

CIBG



## Summary

Office of Medicinal Cannabis is established under article 28 Single Conv. to make cannabis available for patients use, research and medicine production;

Production of standardized "pharmaceutical grade" cannabis is ensured within the framework of EU-rules;

An effective procedure for distribution of medicinal cannabis is established;

Recordkeeping procedures are applied to prevention of criminal involvement and leakage.

32

CIBG



## Lessons learned (1)

Distinction between pharmaceutical use and recreational use;

Quality issues:

- concentration of relevant cannabinoids
- micro-organisms
- pesticides
- seeds

Request for availability of more strains/ varieties;

33

CIBG



## Lessons learned (2)

Consultation of patient's organisations;

Interdependence of grower;

Reimbursement issue;

Attitude of the physician for prescribing medicinal cannabis.

34

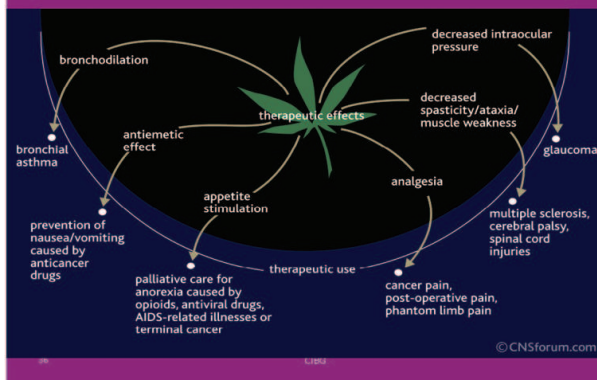
CIBO



## Therapeutic issues

35

CIBO





## Doctors – prescription behaviour

- Lack of experience;
- Support;
- Need for information;



37

CIBC



38

CIBC



## Supply of information

- Leaflets for doctors, pharmacists and patients;
- Presentations for organizations involved;
- Direct contact with general practitioners and specialists;
- Incorporation in guidelines of professional groups;

39

CIBC



## Guidelines: evidence-based

*Example: Guideline 'Treatment of cancer pain'*

<2008: 'oral cannabinoids **may not be used** for treatment of cancer pain'

>2008: 'oral cannabinoids **are not recommended** for treatment of cancer pain'

*Argumentation:*

Therapeutic value of cannabinoids for the treatment of cancer pain is not evidence-based;

Clinical experience is insufficient.

40

CGP



## Reimbursement

•Not on the positive list meaning no reimbursement:

- Lack of scientific evidence about efficacy;
- Therapeutic value cannot be determined;

•Lack of well-designed clinical studies.

41

CGP



## Survey

Survey insurance companies	
Number of insurance companies	15 (approx. 90% of population)
Additional reimbursement	11
Limited reimbursement	10
Conditions	On request of GP / specialist; evaluated by medical advisor

42

CGP



## Therapeutic value: few case studies

42

CIBO



### Literature

2000→

- Nausea/vomiting after chemotherapy: 42 controlled studies;
  - Lack of appetite: 32 controlled studies;
  - Spasticity: 21 controlled studies;
  - Multiple sclerosis: 16 controlled studies;
  - Pain: 23 controlled studies;
  - Tremor: 16 controlled studies;
  - Gilles de la Tourette: 7 controlled studies;
  - Glaucoma: 17 controlled studies;
- Etc.

44

CIBO



### Case I

- Patient: 59 years old woman with pain in the back caused by osteoporosis;
  - Paracetamol and anti-inflammatory drugs (NSAID's) give no relieve; addition of oxycontin 2x 20 mg daily fully relieves pain;
  - Side effects: confused, disturbance of equilibrium, constipation, loss of appetite;
- 
- Subsequent addition of cannabis (0,5 gram daily) induces decreases dosage of oxycontin to 2x5 mg daily;
  - Results: confusion disappears, functioning normalises, return of appetite, constipation disappears.

46

CIBO





### Case II

- Patient: 43 years old woman; Multiple Sclerosis advanced stage;
- Arrives at First Aid department with severe pain in legs; receives epidural anaesthesia and ketamin subsequently but the pain disappears only partly;
- Addition of cannabis (0,5 gram Bedrocan daily) fully relieves pain. Epidural anaesthesia could be removed.

46

CIBC



### Case III

- Patient: 13 years old girl; neurogenic muscle disease;
- Medication: high dosages of Baclofen and Dantrolene;
- Course of illness: frequently severe and painful spasms all over her body;
- Reached puberty: she has rare contact with parents;
- First consultation of doctor because of pain; depressive; she asks for active euthanasia;
- Second consultation: on advice via chatbox she asks for cannabis;
- Results: less suffering from spasms; she feels much better; contact with parents improves; no wish for euthanasia anymore; decrease of dosage Baclofen and Dantrolene.

47

CIBC



### Summary

- Therapeutic effect;
  - Reduce other (opiate) medication;
  - Increases quality of life;
  - Patients go back to work.
- *There is a strong need for pharmaco-economic data (cost-benefit ratio).*

48

CIBC



Thank you for your attention.

Office of Medicinal Cannabis  
CIBG / Ministry of Health, Welfare and Sport  
PO Box 16114  
2500 BC The Hague  
The Netherlands

[info@cannabisbureau.nl](mailto:info@cannabisbureau.nl)  
[www.cannabisbureau.nl](http://www.cannabisbureau.nl)

Phone 0031 70 340 5113  
Fax 0031 70 340 7426

## Entrevista Coletiva Aberta aos Meios de Comunicação

*TV Record*

*Jornal da Gazeta*

*Editora Abril*

*E.A. Carlini*

*Dartiu Xavier da Silveira*

*Evaldo Melo de Oliveira*

*William Notcutt*

*Ethan Russo*

*Mark Ware*

*Marco van de Velde*

*Antonio Zuardi*

*José Crippa*

*Reinaldo Takahashi*

**E. A. Carlini:** boa tarde a todos. Nós estamos aqui reunidos para discutir e apresentar à imprensa em uma entrevista coletiva um assunto que está se tornando a cada dia mais importante no mundo que é o uso medicinal da planta *Cannabis Sativa*, marijuana, em português: maconha. Nós temos a presença na mesa de cientistas, médicos e pesquisadores brasileiros, e também colegas do exterior. Colegas do Canadá, dos Estados Unidos, da Holanda e do Reino Unido. Então nós estamos aqui abertos para responder perguntas. Iniciando, eu diria uma frase: esse Simpósio de dois dias de duração tem a finalidade de discutir profundamente o uso medicinal da *Cannabis*, e nós estamos restringindo a esse aspecto médico, científico, essa discussão. Nós não estamos indo adentro de outros assuntos importantes que estão sendo discutidos no mundo sobre a maconha. Nós achamos que esses outros assuntos merecerão, devem merecer, também fóruns especiais para que possam discutir os aspectos mais sociológicos, filosóficos e políticos do assunto. Então, estamos aqui à disposição de todos e vamos tentar responder as perguntas individualmente. Podemos também ter várias pessoas da mesa respondendo sobre o mesmo assunto com opiniões divergentes ou que venham a se confirmar. Estamos no aguardo então para qualquer pergunta que possa ser feita.

**TV Record:** quero saber em que pé estaria a criação dessa Agência que faria o controle sobre esse medicamentos aqui no Brasil? Já existe algo semelhante aqui ou deve se vincular ao governo?

**E. A. Carlini:** essa agência não poderia ser criada na ANVISA ou Polícia Federal, pois ela não tem a função de investigar tráfico e nem uso indevido. Ela está ligada especificamente ao uso médico da maconha. Na realidade, já existem no Brasil leis recentes como a lei 11343 de 2006 que diz claramente num determinado artigo que a União pode autorizar o plantio, a cultura e a colheita de vegetais referidos no caput desse artigo exclusivamente para fins medicinais ou científicos em locais predeterminados mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas supra mencionadas. E o decreto que regulamenta a lei também diz no item um do capítulo primeiro, item 1C. *“É função do Ministério da Saúde autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, exclusivamente para fins medicinais e científicos, em local e prazo predeterminados, mediante fiscalização, ressalvadas as hipóteses de autorização legal ou regulamentar.”* Então, já existe na lei definição de onde isso pode ser feito. O que falta é criar a Agência que possa coordenar esse trabalho porque a ONU determina que os países que vão fazer o plantio para coleta de material para ser usado para futuros medicamentos devem solicitar a criação dessa agência à ONU. Então, precisamos apenas de uma oficialização do que já está na lei brasileira.

**Pergunta (sem se identificar):** então, essa Agência seria criada e ligada ao Ministério da Saúde?

**E. A. Carlini:** na lei está dito: cabe ao Ministério da Saúde. Mas obviamente isto deve ser discutido , porque também nós achamos que possivelmente caiba uma participação da Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde e também da ANVISA que por lei é quem registra medicamentos no Brasil. Então seriam três instituições: a ANVISA a SENAD e o Ministério da Saúde.

**Pergunta:** sou Vicente da Editora Abril: eu gostaria que o Senhor falasse dos obstáculos para a criação dessa Agência. Os obstáculos políticos, morais; a gente percebe que mesmo dentro da Universidade existem dificuldades para realizar pesquisas clínicas. Quer dizer, os comitês de Ética dificultam o trabalho de pesquisa? O que acontece exatamente. Qual que é a dificuldade cultural pra se levar essa proposta adiante?

**E. A. Carlini:** eu gostaria que meus colegas respondessem essa sua pergunta de uma outra maneira, do que nós gostaríamos que fosse. Então Dartiu, por favor.

**Dartiu Xavier da Silveira:** eu sou Dartiu Xavier da Silveira representante da AMB, eu sou professor aqui da UNIFESP. Eu coordeno o PROAD num programa que trabalha com dependência química há vinte e três anos aqui na Universidade. E entre os diversos projetos que a gente tem existe toda uma linha que estuda esse tipo de assunto, todo o potencial terapêutico dessa substância. Realmente, a sua pergunta é muito procedente porque a gente enfrenta todo tipo, toda sorte, de preconceitos. Além do preconceito da grande sociedade, nós temos o preconceito da classe médica. Sofremos preconceito de colegas pesquisadores o que é difícil até mensurar. Eu acho que talvez o preconceito dos colegas seja o que mais prejudique o trabalho, quando na verdade ninguém está tentando implantar uma política descontrolada, descabida. Não se trata de um oba-oba, de uma legalização, trata-se simplesmente de manipulação, de uso de maconha para fins medicinais e científicos. Nós estamos falando de uma coisa muito específica e é isso que o professor Carlini falou a respeito do uso medicinal. Existe um potencial terapêutico? Existem muitas evidências científicas que já deixam inquestionáveis a existência desse potencial terapêutico. A questão é como normatizar isso para que os pacientes possam beneficiar-se. Não se propõe liberalidade, apoio à criminalidade. Mas eu acho que toda vez que se fala em drogas ilícitas, principalmente numa sociedade que desconhece o potencial dessas substâncias, deve haver uma discussão sobre uma possibilidade do uso terapêutico dessa uma substância. Só para dar um exemplo, a título de elucidação, é bom que se diga que, quando se fala de violência e o uso de drogas ilícitas, vemos na mídia essa questão: o indivíduo fuma maconha, fumou maconha e estuprou. A gente sabe, do ponto de vista científico, que a única substância relacionada à violência, comprovadamente, é outra. Só que isso não dá manchete no jornal. Agora, isso cria algo para a consciência coletiva criando muito preconceito, que impede as pessoas de descobrirem o uso terapêutico imenso dessa substância.

**Evaldo Melo de Oliveira:** eu sou Evaldo Melo de Oliveira, sou da Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas. Eu participei na Espanha, em Barcelona, de um encontro como esse, onde se discutia o uso medicinal da maconha e lá, tradicionalmente, tem havido uma passeata de senhoras que têm câncer para reivindicar a utilização dessa planta para aliviar o seu sofrimento, a sua dor e a sua doença. Eu acho que falta na literatura a divulgação disso; falta saberem, por exemplo, que quem tem esclerose múltipla pode minorar muito o seu sofrimento se puder usar essa substância que é a maconha. Falta essa informação para as pessoas que tem câncer, que sofrem de dores crônicas. Essas pessoas deveriam ser informados que há material, que há uma substância que pode ser usada. Nós assistimos aqui uma experiência internacional mostrando essa substância sendo usada com critério na pesquisa clínica, no sentido de, como já está absolutamente comprovado há mais de quinze anos, que é possível adotar essa substância como coadjuvante, acompanhando outros tratamentos e como tratamento em potencial. Então, é preciso divulgar para que a sociedade possa se mobilizar, os técnicos

possam se associar à sociedade e aí a gente poder fazer valer, como disse o professor Carlini, fazer valer a lei que já existe no Brasil e que permite que seja criada a Agência da *Cannabis* para uso medicinal. É óbvio que ainda há todo esse entrave, criando até essa desinformação, inclusive para aquelas pessoas que seriam beneficiadas com o uso medicinal da *Cannabis*.

**Jornal da Gazeta:** o que se pretende, basicamente, dos órgãos governamentais com a criação dessa Agência e com a mobilização da sociedade? Eu queria saber se já foi feito algum pedido formal, se há algum início de conversa com o Ministério da Saúde a respeito disso e qual é a resposta que vocês tiveram em relação ao avanço das conversas para a criação dessa Agência?

**E. A. Carlini:** Infelizmente, o Sr. Ministro da Saúde não compareceu por compromissos de última hora com o Sr. Presidente da República, mas tivemos aqui ontem a presença dos representantes do Ministério da Saúde, para discutir esse assunto, e eles estão acompanhando muito de perto. O que a gente sabe é que essa agência que pode ser criada, como aqui está sugerido para o Ministério da Saúde. E o que nós desejamos é que ele vá além do programa de plantar um vegetal do qual vai se coletar uma substância que vai ser usada na pesquisa. O que nós queremos é que, além disso, essa Agência tenha duas outras funções: a primeira então é controlar o plantio e evitar o desvio e garantir prioridades; e a segunda função seria é que essa Agência pudesse ter meios e passasse mesmo a analisar, através de um corpo altamente especializado, projetos de pesquisa sobre a *Cannabis* Medicinal. A propriedade de essa Agência poder analisar a necessidade ou não de acelerar o progresso da pesquisa. Para essa mesma função, nós, aqui do CEBRID, recebemos e-mail diversos de muitas pessoas desesperadas que estão sendo tratadas de uma maneira ilegal, que se sentem muito mal de ter que entrar em contato com a venda ilegal pra poder conseguir a droga. Então, todos perguntam, será que não existiria uma maneira de se importar o medicamento ou poder fabricar aqui o remédio com a maconha? A gente sabe das dificuldades, então a terceira solicitação nossa seria de que a Agência pudesse também fazer com que pedidos de licença de produtos medicinais à base de maconha, que precisam da análise da ANVISA, pudessem ser mais rapidamente examinados. Obviamente então, a Agência daria um parecer técnico de modo a deixar de haver pedidos de entrada de princípios ativos entravados por anos e anos. A outra única maneira de atender estes pedidos seria conseguir uma licença chamada “uso por compaixão”. Teria que haver um pedido de um médico para as autoridades brasileiras que faria um pedido para conseguir o medicamento no exterior; no exterior examinam esse pedido e o aprovam e depois enviam para o Brasil. Aqui tem que se esperar o desembaraço alfandegário. Seria praticamente impossível que haja funcionalidade numa regra tão complicada como essa. É preciso mudar; permitir a importação de maneira desburocratizada.

18 DE MAIO DE 2010 – TERÇA-FEIRA – Tarde

**POSIÇÃO DAS AGÊNCIAS FEDERAIS BRASILEIRAS EM  
RELAÇÃO À CRIAÇÃO DE UMA AGÊNCIA BRASILEIRA DA  
*Cannabis* MEDICINAL**

*Posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
(ANVISA)*

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti** - Coordenador de  
Produtos Controlados

**Ana Cecília Bezerra Carvalho** - Coordenadora de  
Medicamentos Fitoterápicos

Representando **Dirceu Raposo de Mello** – Presidente da  
ANVISA

*Posicionamento da Coordenadoria de Saúde Mental –  
Ministério da Saúde (COSAM/MS)*

**Pedro Gabriel Delgado** – Diretor da COSAM/MS  
(AUSENTE)

*Posicionamento do Conselho Federal de Medicina (CFM)*

**Emmanuel Fortes Cavalcanti** – Vice-presidente do CFM

*Posicionamento da Secretaria Nacional de Políticas sobre  
Drogas (SENAD)*

**General Paulo Roberto Yog de Miranda Uchoa** -  
Secretário-Geral da SENAD (AUSENTE)

*Presidente da mesa: **Helena M. T. Barros**, UFCSPA*

*Secretária: **Lyvia I. G. de Paula Freire**, UNIFESP*

# Posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

***Robson Alves Fernandes Cavalcanti***

*Coordenador de Produtos Controlados*

Primeiramente, boa tarde a todos. Nós queremos agradecer o convite do Professor Carlini para estar aqui nesse fórum de discussão a respeito dessa Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal. Eu vou falar um pouco sobre os produtos controlados e depois a Ana Cecília, que trabalha na parte de fitoterápicos, vai continuar a apresentação. Bom, esse é só um aparte para nós nos organizarmos de onde nós estamos na ANVISA. A Coordenação de Produtos Controlados faz parte da Gerência Geral de Inspeção, a parte de medicamentos fitoterápicos está dentro da Gerência Geral dos Medicamentos, que é a parte dos registros até o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos. Bom, só para esclarecer, o que é a ANVISA, esse órgão federal, vinculado ao Ministério da Saúde através de contrato de gestão, é responsável pela regulação de toda substância sobre controle especial. Então, no caso, como a gente está discutindo o canabidiol, o THC, essas substâncias estão sob controle da ANVISA. Esse é um órgão sanitário, da área da saúde, delegado pelo Ministério da Saúde para tratar desse tipo de substância. Nós estamos então dentro desse quadro geral, nós temos uma coordenação específica que é onde eu trabalho que é a Coordenação de Produtos Controlados. É essa coordenação que desenvolve, que faz a gestão da lista de controle e que está sempre trabalhando as questões de controle de importação, de exportação na parte de produtos controlados. E quando a gente fala de produtos controlados, nós temos sempre uma questão que tem duas vertentes: o uso racional e o desvio. A gente trabalha com a questão de garantir o uso, garantir a quem precisa do medicamento, garantir que a prescrição chegue a quem precisa, mas nós também temos a parte do desvio, a questão da legalidade. Então essas duas estão sempre juntas e eu coloquei uma figurinha aqui de uma balança, porque elas estão sempre aqui, nessa balança, e sempre se trabalha nessa dicotomia: se liberar o uso vai estar coibindo ou não o desvio. Então essa questão está sempre envolvida, seja qual for o produto que se trabalhe, como os produtos controlados, tanto os psicotrópicos como os entorpecentes, vai existir essa dicotomia presente. Foi falado aqui também, foram várias autoridades que se apresentaram e o Doutor Carlini até explicitou essa questão de controle. Então, temos um controle mundial.

O órgão que monitora é o INCB (International Narcotic Control Board) que é um órgão da ONU. A fundamentação legal das condições internacionais é o que



se tem hoje como ferramentas de monitoramento. A ANVISA tem que fornecer formulários estatísticos falando do consumo de algumas drogas, de alguns desses medicamentos. Isso é também feito por mais de duzentos países que fornecem esses formulários. Bom, e temos as Convenções Internacionais da ONU de 1961, 1971 e de 1978 que o Brasil é signatário. O Brasil assinou esses tratados internacionais, e temos que cumprir essas normas e estar em consonância com o que prevê esses tratados. Temos também o sistema de controle interamericano das Américas que tem como órgão de monitoramento a CICAD (Comissão Interamericana para Controle e Abuso de Drogas), órgão formado pelos estados americanos e que tem também uma estatística, um mecanismo de avaliação multilateral e à custa de fiscalização de trinta e quatro países. Nós temos dentro do próprio Mercosul, dentro da estrutura do Mercosul, o grupo ABAC, que trata basicamente dos psicotrópicos e o grupo REDEA, que é a recuperação do usuário, da avaliação de dependentes. Nós temos como fundamento legal as motivações, as resoluções ou legislações harmonizadas de quatro países, a Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai. Então, por exemplo, uma pergunta que aparece sempre é: *“o que você está fazendo?”* É uma pergunta que aparece no Mercosul: *“o que você está fazendo para inibir o uso de produtos anfetamínicos?”*

E chegamos enfim ao Sistema de Controle Nacional, que são os órgãos que estão envolvidos na política nacional sobre drogas, que é feita com fundamentação legal. Temos o Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD), a Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD), temos também um órgão importante que é o Departamento da Polícia Federal, que está nessa interface com a ANVISA. O Departamento da Polícia Federal atua também nessa questão das drogas legais e faz também um monitoramento que está presente no controle, no surgimento do que a gente chama de *“designer drugs”*, que são drogas que a partir de algumas modificações de grupamentos químicos no arcabouço de uma droga que já é ilegal. Nós temos também um alcance em todo o território nacional na nossa fiscalização. Já foi citada também, essa lei 11343 de 23 de agosto de 2006 que institui o SISNAPD aí que é o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas. Tem um detalhe que eu vou ler: *“... prescreve medidas de prevenção no uso indevido, atenção e reinserção de usuário dependente de droga, estabelecida a repressão à produção de droga não autorizada e a tráfico ilícito de drogas, definindo crimes e dá outras providências. Tem um parágrafo aqui, artigo primeiro, parágrafo único, que: “... para fim dessa lei considera como droga substâncias ou produtos capazes de causar dependência”*. Estão em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União. Nós temos a portaria 344 que traz toda a regulamentação sobre produtos controlados com o anexo seis contendo listas onde estão relacionadas as substâncias. A portaria 344 e a portaria de 6 de 99 regulamentam a questão da importação e exportação no comércio internacional. Referente às listas de controle na portaria 344, temos as listas A com as substâncias que exigem o receituário amarelo para prescrição. É um receituário numerado que é distribuído pela

vigilância sanitária estadual e é controlado por ela. Nós podemos, por exemplo, citar aí vários opiáceos narcóticos que estão nessa lista. Outra restrição, mas também com uma certa flexibilização de controle é a lista B1 e B2, o receituário azul, que pode ser confeccionado fora da vigilância mas a numeração é controlada. Ainda existem as listas C e a D, que têm várias categorias de drogas, mas que não cabe a gente discuti-las aqui. Existe também a que mais nos interessa, a lista E, pois é a que relaciona a questão das plantas proscritas, as plantas proibidas; e é nesta lista E que se encontra a *Cannabis sativa*. Finalmente, interessa também as listas F, que relacionam as substâncias proscritas. Na lista F2 se encontra o THC, que é um dos constituintes da planta *Cannabis*. Então, na lista E está a *Cannabis sativa* como planta proscrita. Um adendo, também na lista que fala o seguinte, que é importante: *“fica proibida a importação e exportação, comércio e manipulação e uso dessas citadas acima.”* É claro que dentro da portaria tem uma previsão legal de importação para o desenvolvimento de pesquisa. Tem que ser uma pessoa jurídica a responsável e ela deve obter uma autorização especial. Portanto, existe essa previsão para o desenvolvimento de um estudo considerando as normas. Ficam também sob controle todas as substâncias obtidas a partir das plantas elencadas acima, assim como sais, isótopos e ésteres. Na lista 11 está o THC. O THC está listado como uma substância proscrita como também uma série de isômeros.

Temos realmente essas nuances que permeiam o caminho dos controlados; mas temos os critérios de revisão das listas. Como falei para vocês, as portarias são antigas, assim como a Convenção da ONU que é de 1961. Elas têm que ser revistas, elas devem ser revistas, a sociedade é dinâmica e a gente sabe que os controles estão para ser revistos. Mas até hoje, pelo tempo que estou na ANVISA, estou a cinco anos, na área de produtos controlados, ainda não vi nenhuma vez a gente retirar uma substância proscrita da lista ou modificar o controle dela. Eu vou até explicar como que é essa questão para ficar mais claro. Bom, temos lá critérios de inserção nas listas. Por exemplo, quando um medicamento é analisado, às vezes há pedidos de inclusão pelos próprios consultores e isto é na Coordenação levando em consideração a questão do abuso ou desvio da mesma. Exemplificando, a sibutramina estava na lista C1 que é uma lista de menor controle, que não exige receituário especial. Mas devido à questão do seu abuso, numa última atualização, a sibutramina passou para a lista B2, que é a lista das substâncias psicotrópicas anorexígenas apesar de ela não ser psicotrópica; ela não causa dependência mas é uma questão de abuso de prescrição. Nós temos esta necessidade de controle levando em consideração o risco sanitário, uma questão às vezes até de abuso como, por exemplo, a modafinil que é um anfetamínico que tem potencial de abuso grande, porque ela consegue deixar sem dormir por quase quarenta horas, então ela tem potencial de abuso muito grande. E nós temos ainda novas substâncias sem finalidade terapêutica; por exemplo, as drogas de abuso sem finalidade terapêutica nenhuma; temos que incluí-las nas listas. Bom, só para deixar claro que incluir na substância na lista é prerrogativa da ANVISA, tem autoridade policial,

e trabalhamos muito com o Departamento da Polícia Federal e com a polícia civil também. É claro que no âmbito desse Simpósio Internacional estão sendo estudadas as finalidades terapêuticas da *Cannabis*. É uma discussão muito válida e coerente dizer que estamos fazendo o uso de uma substância terapêutica e que foi amparado, por exemplo, no uso do canabidiol. Foi bem colocado aqui o uso do canabidiol que, apesar de substância ilícita, tem sim fim medicinal. E é nesse sentido que se tem que pensar. Ou seja, apesar de ser uma substância que teoricamente é proscrita, tem um fundo medicinal grande, e eu acho que é esse o sentido do desenvolvimento da obtenção de produtos da *Cannabis sativa*.

E, para encerrar, só a questão de quantos são os fatores que estão envolvidos no risco sanitário. Tem a questão do uso abusivo, do desvio de uso e da dependência química, um fator importante. O fator da dependência tem que ser considerado com importância porque as pessoas ficam dependentes até da nicotina, até do álcool. E o que nós temos hoje é a nicotina sendo vendida legalmente, não tem proibição, não há restrição de comércio. E é bom deixar bem claro assim: eu não estou representando nenhuma questão de proibição, nenhuma questão de legalização, esse não é o posicionamento da Agência. Apenas quero que fique bem claro: apenas expomos as normas que temos hoje. A apresentação feita aqui pela Agência da Holanda que falava e eles até dois mil tinham uma legislação restritiva e a partir deste ano houve uma modificação. Agora, essa modificação tem que ser estudada, ela tem que ter um cunho científico; acho que essa questão de proibir ou legalizar é uma discussão secundária. O que nós estamos discutindo aqui, é o cunho científico, o estudo das substâncias que podem ser obtidas através de uma planta e que é a *Cannabis sativa*. É essa a questão, não a questão de legalizar ou proibir, a questão que fiz um paralelo com a nicotina é que nós não podemos deixar de comentar que ela tem potencial de dependência e isso é científico. A maconha tem potencial como também tem o potencial terapêutico. Está certo? E tudo isso é levado em conta; nós fazemos a avaliação disso na Câmara de Medicamentos Fitoterápicos que fez essa discussão várias vezes com outras drogas. Qual é o potencial clínico dessa droga? Qual é o potencial de abuso? Qual é o potencial de dependência? Então eu acho que isso está dentro do risco que chamamos de sanitário, do risco sanitário. E temos que ter medidas específicas de controle para garantir que quem precise utilize, seja o canabidiol, seja o THC, seja a droga que vá causar benefício para o tratamento do câncer, para o tratamento dos anoréxicos, que estão com dificuldade de alimentação. Então, é isso que temos que fazer e também garantir a chamada prescrição com segurança.

Obrigado.

# Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Simpósio Internacional por uma Agência Brasileira da Cannabis medicinal

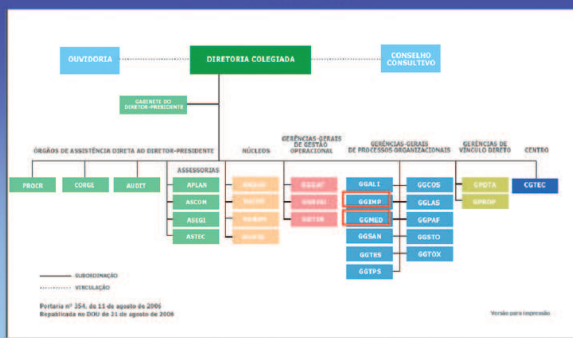
São Paulo – 18 de maio de 2010



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

## ANVISA



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

*ANVISA – Órgão federal, vinculado ao Ministério da Saúde, responsável pela regulação sanitária das substâncias sob controle especial*



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

ANVISA



Gerência Geral de Inspeção e Controle de  
Insumos, Medicamentos e Produtos –  
GGIMP



Coordenação de Produtos Controlados - *CPCON*

## Produtos Controlados

### Uso Racional X Desvio



## SISTEMAS DE CONTROLE



## Mundial

- Órgão de Monitoramento: JIFE / ONU
- Fundamento Legal: Convenções Internacionais
- Ferramentas de Monitoramento: Formulários Estatísticos
- Alcance da Fiscalização: Mais de 200 países



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## Tratados Internacionais

**1961 - CONVENÇÃO ÚNICA SOBRE ENTORPECENTES  
(DECRETO Nº 54.216/64)**

**1971 - CONVENÇÃO SOBRE SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS  
(DECRETO Nº 79.388/77)**

**1988 - CONVENÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS CONTRA O  
TRÁFICO ILÍCITO DE ENTORPECENTES E SUBSTÂNCIAS  
PSICOTRÓPICAS  
(DECRETO Nº 162/91)**



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## SISTEMAS DE CONTROLE



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## Interamericano

- Órgão de Monitoramento: CICAD/OEA



-Fundamento Legal: Regulamentos Modelos

-Ferramentas de Monitoramento: Informes Estatísticos (MAM- Mecanismo de avaliação multilateral)

-Alcance da Fiscalização: 34 países

## SISTEMAS DE CONTROLE



## Sulamericano

- Órgãos de Monitoramento:

– Grupo Ad Hoc Psicotrópicos (Mercosul)

– RED - Autoridades de Aplicação em Matéria de Drogas, Prevenção de seu Uso Indevido e Recuperação de Dependentes (Mercosul)

-Fundamento Legal: Resoluções Harmonizadas

-Ferramentas de Monitoramento: Formulários Estatísticos

-Alcance da Fiscalização: 4 países (Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai).

## SISTEMAS DE CONTROLE



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

### Nacional

- Órgãos de Monitoramento:

CONAD

SENAD

DPF

ANVISA

- Fundamento Legal: Política Nacional Antidrogas

- Alcance da Fiscalização: Território Nacional



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

### Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006

Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências.



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)



Art. 1º Parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas, as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

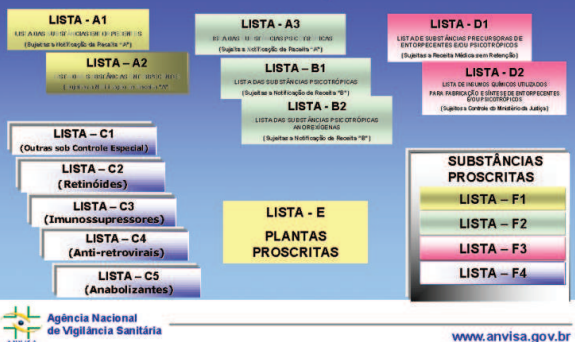
Art. 66. Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1º desta Lei, até que seja atualizada a terminologia da lista mencionada no preceito, denominam-se drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

## Produtos Sujeitos a Controle Especial

- Portaria SVS/MS nº. 344 / 98
- Portaria SVS/MS nº. 06/99



## Listas de Substâncias Sujeitas a Controle Especial



### LISTA - E

LISTA DE PLANTAS PROSCRITAS QUE PODEM ORIGINAR SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICAS

1. *Cannabis sativa L.*
2. *Claviceps paspali Stevens & Hall.*
3. *Datura suaveolens Willd.*
4. *Erythroxylum coca Lam.*
5. *Lophophora williamsii Coult.*
6. *Papaver Somniferum L.*
7. *Prestonia amazonica J. F. Macbr.*

### Adendo da lista E

- 1) ficam proibidas a importação, a exportação, o comércio, a manipulação e o uso das plantas enumeradas acima.
- 2) ficam também sob controle, todas as substâncias obtidas a partir das plantas elencadas acima, bem como os sais, isômeros, ésteres e éteres destas substâncias.

**LISTA - F**  
**LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO**  
**BRASIL**

**THC**

**lista F2 – Lista das substâncias psicotrópicas**

- Adendos;
- 1) ficam também sob controle:
- 1.1. todos os sais e isômeros das substâncias enumeradas acima, sempre que seja possível a sua existência.



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

- 1.2. os seguintes isômeros e suas variantes estereoquímicas da substância TETRAHIDROCANNABINOL:
- 7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
- (9R,10aR)-8,9,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
- (6aR,9R,10aR)-6a,9,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
- (6aR,10aR)-6a,7,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
- 6a,7,8,9-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
- (6aR,10aR)-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6,6-dimetil-9-metileno-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## **Critérios de Revisão das Listas**

- Registro de Medicamento inovador.
- Aumento do abuso ou desvio de uso de uma substância constante em uma lista de menor controle.
- Necessidade de controle de uma substância, levando-se em consideração o risco sanitário
- Novas substâncias sem finalidade terapêutica (ilícita).



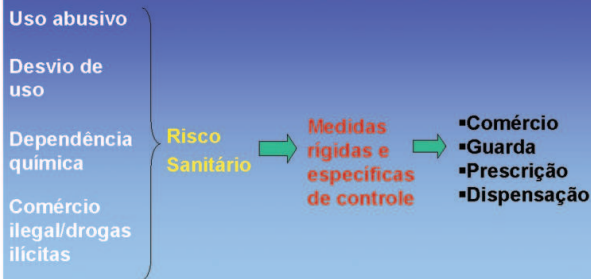
Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## Inserção de Substâncias Ilícitas

- Incluir substâncias nestas listas é prerrogativa exclusiva da ANVISA, porém para a inclusão de substâncias ilícitas é necessária uma solicitação formal das Autoridades Policiais, que tem o papel de investigar e identificar o uso dessas novas drogas.
- A **Autoridade Policial** encaminha esse pedido à Agência, com os respectivos laudos de análise química da substância e a ANVISA analisa e avalia em qual lista da Portaria SVS/MS nº.344/98 a substância deve ser incluída. Nesse período também é analisado qual o risco sanitário da substância e se possui alguma finalidade terapêutica.

## Produtos Sujeitos a Controle Especial



# Posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

**Ana Cecília Bezerra Carvalho**

*Coordenadora de Medicamentos Fitoterápicos*

Boa tarde a todos. Professor Carlini, em nome do Doutor Dirceu, que não pode estar aqui hoje, nós agradecemos o convite e é um prazer participar. Estamos aqui desde ontem, adoramos todas as discussões, estamos atuando bastante como estamos aprendendo com o senhor que é o nosso idealizador, parceiro de sempre lá na ANVISA. Então, a fala que o Doutor Dirceu pediu para passar aqui hoje é de que a ANVISA mantém ainda uma posição fechada sobre a atuação de uma Agência Brasileira de *Cannabis* Medicinal. Não teria que ter, porque essa não é uma decisão da ANVISA, seria uma decisão do Ministério da Saúde. A ANVISA apenas regulamenta as decisões que são tomadas pelo país. Tivemos um exemplo recente disso que foi a criação na área de fitoterapia do que chamamos de Farmácia Viva. Era preciso criar estabelecimentos de Farmácia Viva para atender a Política Nacional de Fitoterápicos e a ANVISA não tinha poder de fazer essa criação. Foi necessário que o Ministério da Saúde criasse a portaria instituindo a Farmácia Viva que agora vai ser regulamentada pela ANVISA. Então seria a mesma situação aqui, o papel da ANVISA vai ser regulamentar o que for permitido pela política do governo brasileiro. Não é a gente que decide sobre a legalização ou não do uso medicinal. E eu quero que fique bem claro que estamos discutindo na ANVISA só uso medicinal. Não viemos aqui discutir legalização ou não da maconha e sim o uso, a permissão ou não de medicamentos obtidos a partir dessa planta. Também quero dizer que estamos abertos à discussão, pois vimos várias propriedades que foram apresentadas por esses medicamentos e queremos ver como é que isso pode chegar, no futuro, para o mercado brasileiro se for essa a decisão do governo brasileiro. Eu vou falar aqui então do nosso arcabouço legal para registros de medicamentos, ou seja: já temos todo o arcabouço legal; por exemplo, se precisasse registrar o Sativex® aqui no Brasil ou ainda os medicamentos obtidos das substâncias isoladas, o THC, o canabidiol ou qualquer outra substância isolada da *Cannabis sativa*. Os extratos obtidos da *Cannabis sativa*, sendo eles padronizados com todo controle, desde as boas práticas agrícolas como foram apresentadas aqui, eles podem ser registrados, pois já temos todo um arcabouço legal no país como medicamentos fitoterápicos. Ou seja: se eu tenho extrato para usar da *Cannabis sativa*, o enquadramento correto a ser feito na legislação brasileira é como medicamento fitoterápico. Se eu isolo substâncias desse extrato da planta, eu vou registrar esses medicamentos como medicamentos novos. São duas áreas diferentes

da ANVISA com legislação diferente, isso deve ser observado para possível solicitação de registro. Dentro de medicamentos fitoterápicos existem várias normativas que precisam ser seguidas, desde as boas práticas agrícolas, determinadas pelo Ministério da Agricultura. Então todo o solo deve ser controlado, a questão de agrotóxicos, a questão de radioatividade, de mapear as árvores, toda a produção de modo que essas plantas tenham a concentração ideal de marcadores de substâncias ativas. Depois disso, esses extratos são fornecidos por fornecedores de insumos qualificados e poderão ir para a indústria farmacêutica e produzidos os medicamentos a partir das boas práticas de fabricação. Temos normas para tudo isso, e eu vou só demonstrar um pouco, não vai dar tempo de discutir uma por uma. As normas para registro de medicamentos fitoterápicos foram recentemente publicadas, agora no mês de março, a RDC 14: ela atualiza, abrangendo, anotando as possibilidades de registro de medicamentos fitoterápicos e atualizando os requisitos de acordo com os moldes internacionais e toda ela está baseada no tripé de qualquer outro medicamento registrado no Brasil - a segurança, a eficácia e o controle de qualidade. Não vai dar para discutir aqui todas as normas, mas após a apresentação poderemos discutir a norma mãe que é a RDC 14 e todas as outras que regem o registro de medicamentos. Então o medicamento fitoterápico é um medicamento no país que obedece todas essas regras para controlar medicamentos a serem registrados. Quem pode produzir medicamentos fitoterápicos no Brasil, ou qualquer outro medicamento? Só os laboratórios farmacêuticos, que podem ser públicos ou privados, com autorização de funcionamento, licença sanitária, condições satisfatória de produção, ou seja, as boas práticas de fabricação. Essa norma também foi recentemente republicada, a RDC 17, atualizando também os requisitos da Organização Mundial de Saúde; qualquer indústria farmacêutica tem que seguir essas boas práticas de fabricação e tem que ser certificada para submeter registros junto à ANVISA. O registro dos fitoterápicos pode ter várias formas de comprovação da segurança e eficácia que o diferencia do medicamento comum, ou seja, você pode seguir os caminhos normais, os ensaios pré-clínicos e clínicos que foram discutidos ontem aqui. Já temos vários estudos realizados tanto com os extratos como com as substâncias isoladas. O Brasil tem um guia de estudos clínicos só para fitoterápicos e as normas dos estudos clínicos seguem, como as maiorias dos senhores já conhecem, as determinações do Conselho Nacional de Saúde. Em 2008 a ANVISA publicou um guia para estudos clínicos, que também deve ser seguido, e anuência deve ser pedida à ANVISA antes do início de qualquer estudo clínico. Além dessa regra comum de comprovação de segurança e eficácia existem outras três normas para medicamentos fitoterápicos. Havendo referências na literatura científica sobre aquele extrato padronizado, então você pode não precisar fazer mais testes e apenas apresentar todos esses dados que já são publicados na literatura. Existe já uma pontuação padronizada aprovada para livros e artigos científicos que podem ser utilizados diminuindo o número de novos testes que precisam ser realizados com os extratos padronizados. Há também uma lista de registro

simplificado, para plantas que têm uma série de comprovações por tradicionalidade: você pode mostrar que a planta é utilizada há muitos anos e liberar boa parte dos estudos de segurança e eficácia. O controle de qualidade é feito em todas as etapas; desde a droga vegetal, ou seja, desde a planta seca, passando pelo derivado que é o extrato padronizado, e para o produto acabado. Aqui existem todas as etapas do controle mercadológico, todo o controle da produção, a forma farmacêutica, todos os testes determinados para cada uma nova forma farmacêutica, a estabilidade do produto e tudo que seja necessário para por no mercado um medicamento. Isso para o extrato padronizado. Quando se trata de substância isolada, não se está mais registrando como medicamento fitoterápico. A substância isolada desse extrato exige uma prática de medicamentos novos. A resolução para registro de medicamentos novos é a medida 136 e desde que tenha um medicamento novo usado como referência no país, podem ser feitas cópias. São os similares e os genéricos que obedecem essas normas também.

Na área de segurança e eficácia de medicamentos novos, foi publicado recentemente um guia para condução de estudos não clínicos, de segurança, e as normas de pesquisa clínica; são as mesmas de medicamentos fitoterápicos: as resoluções do Conselho Nacional de Saúde e a RDC 39. O comércio desses medicamentos hoje no país é regulamentado pela lei 5991 e foi publicada a RDC 44, no ano passado, que regulamenta o comércio em farmácias e drogarias. Então, sendo esses produtos medicamentos, eles poderão ser comercializados nas farmácias e drogarias com controle especial. Não foi ainda para adotar normas na questão de preços. O Brasil possui também, na ANVISA, uma gerência de elaboração de preços; todo medicamento novo a entrar no mercado, além de obter registro, ele tem que ter também a discussão de preço. Os preços são controlados no mercado brasileiro. É mais uma etapa que o produto tem que passar antes de chegar no mercado.

Eu queria só dizer ainda que a ANVISA está aberta a discussões, e que o arcabouço legal para o registro de um medicamento a partir da planta vocês já têm. Esperamos que os próximos anos tragam várias discussões que possam avaliar se é esse o caminho definitivo que o país vai adotar para medicamentos a partir da planta ou dos derivados dessa planta. Mais ainda: se continuaria com a ANVISA ou com uma Agência central que possa ser criada, mas que se for pela ANVISA já temos todo o arcabouço legal que também está aberto para discussão. Agradecemos mais uma vez ao Professor Carlini e a atenção de todos.

Boa tarde.

# Posição sobre a criação de uma Agência Brasileira da Cannabis medicinal?

Só o uso medicinal

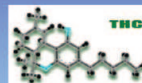
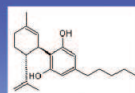


Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## Situação atual

Possibilidade de registro



Medicamento fitoterápico

Medicamento novo



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

## Medicamento fitoterápico

- ✦ Boas práticas agrícolas
- ✦ Boas práticas de fabricação
- ✦ Normas para registro de medicamentos fitoterápicos



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)



# Novas normas

Ministério da Saúde

**ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CONSULTA / PROFISSIONAL DE SAÚDE / SETOR REGULADO

ENQUERQUILIBRA AGU

**Vigotério à Saúde**

- Agricultura e Toxicologia
- Alimentos
- Cosméticos
- Dispositivos de Talcato
- Laboratórios
- Medicamentos
- Portas, Aeroportos e Fronteiras
- Produtos para a Saúde
- Saúde
- Sangue, Tecidos e Órgãos
- Serviços de Saúde

**Consulta Produtos**

**Notificação Anvisa**

**Segurança**

**Controle de Qualidade**

**Eficácia**

**Fitoterápicos devem cumprir novas regras**

Proporcionar a entrada de medicamentos fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade no mercado brasileiro. Essa é o objetivo da Resolução RDC 14/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), publicada nesta segunda-feira (2). A norma atualiza os procedimentos de registro desse tipo de medicamento no país.

ANVISA

# Medicamento fitoterápico

Segurança

Controle de Qualidade

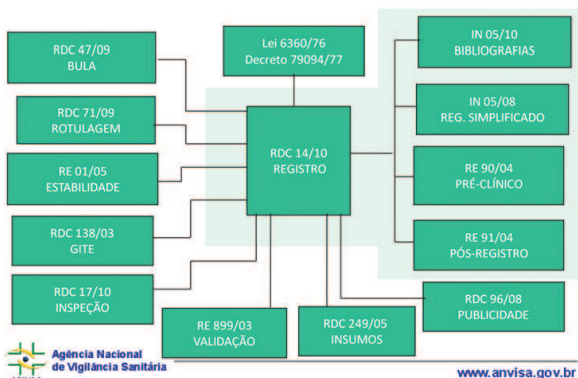
Eficácia

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

### Esqueleto normativo para o registro de fitoterápicos



## Quem pode produzir fitoterápicos ?

Laboratórios farmacêuticos, públicos ou privados, com autorização de funcionamento, licença sanitária e condição satisfatória de produção (CBPFC). RDC 17/10.

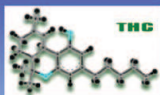


## Controle de qualidade

- ⌘ Droga vegetal
- ⌘ Derivado de droga
- ⌘ Produto acabado



## Substâncias oladas



- ⌘ GPBEN (RDC 136/03) – Novo
- ⌘ GEMES (RDC 17/07) – Similar
- ⌘ GEMEG (RDC 16/07) - Genérico

## Segurança e eficácia

- Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos
- Estudos clínicos : Resolução CNS 196/96 e 251/97 e RDC 39/08);



## Controle de qualidade

- Controle de insumo obtido de fornecedores qualificados
- Boas práticas de fabricação
- Controle do produto final



## Comércio

- Farmácias e drogarias – Lei 5991/73 e RDC 44/09
- Preços controlados





# Obrigado !

Contatos:

[presidencia@anvisa.gov.br](mailto:presidencia@anvisa.gov.br)

[med.controlados@anvisa.gov.br](mailto:med.controlados@anvisa.gov.br)

[medicamento.fitoterapico@anvisa.gov.br](mailto:medicamento.fitoterapico@anvisa.gov.br)

## **COSAM/MS (Coordenadoria de Saúde Mental - Ministério da Saúde)**

***Francisco de Oliveira - Representando: Pedro Gabriel  
Delgado - Diretor da COSAM/MS***

Francisco de Oliveira esteve na abertura do evento representando Pedro Gabriel Delgado - Diretor da COSAM/MS e comunicou a posição da COSAM diretamente ao presidente do Simpósio, que a apresentou na reunião final, a qual foi favorável à criação da agência.

# Posicionamento do Conselho Federal de Medicina (CFM)

***Emmanuel Fortes Cavalcanti***

*Vice Diretor do CFM*

Obrigado ao Professor Carlini pelo convite. Acredito que foi muito proveitoso estar aqui presente e naturalmente que o Conselho Federal de Medicina não está trazendo, como a ANVISA, uma posição fechada, se é favor ou contra. O que nós vamos fazer aqui, é externar as nossas opiniões a propósito do que ouvimos nesses dois dias. O Conselho tem muito interesse em abrir esse debate no seu plenário e com os Conselhos Regionais, mas tratando, naturalmente, a questão do uso medicinal. As outras questões são vistas pelo Conselho de Medicina como uma preocupação se for mesclada com discussões eminentemente científicas. Eu sou vice-presidente do Conselho Federal de Medicina e estou aqui com a delegação do plenário do Conselho para fazer essa exposição. Eu gostaria de explicar a todos o que é o Conselho Federal de Medicina porque não é tão claro, não há uma clareza para a sociedade de qual é o papel dos conselhos profissionais. O Conselho Federal de Medicina, como os conselhos regionais e todos os conselhos de profissão, são autarquias federais que controlam aquela profissão. No caso do nosso Conselho Federal e dos Conselhos Regionais, nós temos a outorga de controlar a medicina, estabelecendo regras para o seu funcionamento e definindo o que deve ser aceito e o que é experimental ou não para o uso dos médicos. Essa posição está consagrada no projeto de lei 7703 que foi aprovado na Câmara Federal e que agora está no Senado aguardando a apreciação para ir para sanção presidencial. O que é que em última instância isso significa? É que esses debates que nós estamos travando, eles precisam passar pelo Conselho Federal de Medicina para que ele possa também dizer da autorização que poderá dar ou não, porque ele pode vetar em função dessa competência, em função dessa outorga legal. Então, é muito importante que nós estejamos aqui porque nós vamos naturalmente abrir essa discussão no plenário do Conselho Federal, que é um órgão colegiado. Ele tem vinte e oito representantes, vinte e sete nos estados e um na Associação Médica Brasileira, além de vinte e sete conselhos regionais com quarenta conselheiros cada um. Então, os senhores imaginam o universo que legisla, que controla a medicina no país. As suas decisões são exaradas em forma de resolução, tem poder disciplinar para os médicos e os estabelecimentos onde ele trabalha, mesmo nas Universidades e os seus centros de pesquisa, só podendo ser derogada por seu plenário ou por decisões da Justiça Federal. O Governo Federal não tem

poderes para revogar as decisões exaradas em termo de resolução pelo Conselho Federal de Medicina e pelos Conselhos Regionais. Só quando o próprio Conselho ou nas ações próprias, ordinárias, onde o Ministério Público pode intentar ou um pedido junto à Justiça Federal, é que essa decisão pode ser revogada. E nós temos realmente muito interesse e preocupações nas discussões dessa magnitude. Quer dizer: não é somente essa questão da *Cannabis* como estamos discutindo aqui, tem muitos pontos que o Conselho está discutindo, como a eutanásia, que agora tem um contorno legal visto que nosso Código de Ética contemplou a assistência, evitando aqueles atos heróicos de prolongamento da vida, mas assistindo a pessoa no processo de morte com a dignidade que a pessoa merece, minimizando as dores e dando apoio a essa pessoa no final da sua vida. O Conselho Federal de Medicina não deseja ver a medicina e os médicos envolvidos em discussões precoces a respeito da liberação da maconha. Isso é a posição fechada no plenário do Conselho Federal, na última, no mês de maio agora, semana passada, antes de vir pra cá. Eu levei o convite e qual era a proposição e o plenário disse que discute a questão do uso medicinal, mas as demais questões o Conselho não vai se envolver, nem aceita um debate, pelo menos por enquanto. O CFM quer discussão conseqüente sobre pesquisas rigorosamente controladas não só para esse tema, mas para todos aqueles que demandem risco para a segurança da população ou ponham em risco a boa imagem da medicina, por quem deve zelar conforme definido em lei. A lei diz que os Conselhos têm a obrigação de zelar pelo bom nome e pela imagem da medicina, que os métodos e técnicas científicas precisam ter um contorno que beneficie a população e seja prática e segura para os médicos. O que nós viemos fazer aqui foi ter uma posição crítica, perguntar mais que responder, escutar mais do que falar e levar para o seu plenário os principais interlocutores para que a sua presença como regulador do ato médico seja definida em resolução de forma categórica, categórica porém pactuada com os médicos. Essa é a posição do Conselho Federal de Medicina e não vamos nos precipitar em opiniões, mas nós queremos levar esse debate para o interior dos Conselhos. Já disse ao Professor Carlini; nós vamos fazer um convite, talvez até repetir esse fórum com as pessoas nacionais que participam das pesquisas e ouvir também as normas discordantes porque não se pode definir nada, discutir nada, sem ouvirmos os prós e os contras. Depois de definidos os parâmetros, vamos colocar a meta de fiscalizar o que for definido. Para a ANVISA aqui presente, assim como na semana passada quando estava na Plenária o pessoal lá dos medicamentos sob controle, nós fizemos uma proposição que nós gostaríamos de construir em conjunto essas regras porque a ANVISA tem competência para estabelecer critérios numa determinada faixa, o Ministério da Saúde em outra, e ainda outra o Conselho Federal de Medicina; muitas vezes as nossas regras terminam colidindo. Não há interesse para a nação em construir regras que colidam porque todos nós cumprimos o mesmo papel que é defender a medicina, defender a saúde pública e defender os interesses maiores da população que é a garantia do acesso a tratamentos seguros e com respaldo

científico. São comentários que nós gostaríamos de fazer em louvor à iniciativa do Professor Elisaldo Carlini que o credencia a abrir debate dessa magnitude. Isso é uma coisa inquestionável, todos nós sabemos a importância do Professor Carlini dentro desse contexto. Não somente desse, não; a questão do controle dos medicamentos, efeitos colaterais, no controle da vigilância medicamentosa é algo que nós acompanhamos e louvamos que realmente exista. Professor Carlini é o único brasileiro que toma essa iniciativa do debate e, como nós fazemos parte desse contexto, nós também apoiamos a iniciativa do debate. E a Academia precisa urgentemente desenvolver as suas pesquisas em segurança. O entendimento que nós tivemos é exatamente esse. A academia precisa de segurança para desenvolver as suas pesquisas, mas aqui vêm também as posições críticas. As exposições daqui e de alhures dão conta de resultados promissores para um grupo de patologias dolorosas, redução de abstinência do maconhismo e até como orexígeno, isso aqui ficou claro. Isso aqui interessa sobre modo à medicina, mas a gente não ouve falar sobre os riscos dando a impressão que o uso é absolutamente seguro e não impõe os riscos que o mundo leigo e outra parte do mundo científico vêem também. Então, nós precisamos ter esse contraponto. Nós precisamos discutir isso com a clareza e ouvir os prós e contras para a medicina brasileira poder tomar uma atitude madura e coerente com a realidade nacional. É uma observação que eu faço, porque eu estudo esse contexto de discussões e a gente conhece bem como o Brasil funciona. Que pese a importância e seriedade dos pesquisadores aqui ouvidos, não deixa de nos preocupar as frases ditas e ouvidas: *“temos que combater o preconceito contra o uso recreativo”*. Preconceito e uso recreativo são expressões pouco científicas que podem alinhar o debate quanto ao uso médico ao da liberação pura e simples; ao que o CFM se opõe. Se, e quando acontecer, que seja em outro fórum. É essa a posição do Conselho Federal de Medicina. A Agência seria criada para cumprir o mandamento da Convenção da ONU e poder controlar do plantio ao uso em pesquisa. A crítica não é ao Professor Carlini, mas ao governo brasileiro, e essa é a nossa grande preocupação; se o governo não conseguiu controlar a passagem da cola de sapateiro para o crack nas ruas das nossas cidades, teríamos maturidade para enfrentar tamanho desafio sem ser desvirtuado o fim em si da criação da Agência? Essa é uma preocupação muito grande. A cola de sapateiro foi trocada, você não encontra praticamente mais ninguém cheirando cola; todo mundo está fumando o crack. Então, como é que o Brasil vai se propor a criar uma Agência específica para tratar de uma matéria tão relevante quando as nossas estruturas de controle falham redondamente? Não é por falta de denúncia, não é por falta de apelo, de forma alguma. Com relação à cola de sapateiro, estão aí muitas propostas para dificultar o tal do acesso e isso nunca foi adotado. E a ANSS, a Agência Nacional de Saúde Suplementar, são os meios que a gente tem. Ela, como nos planos de saúde, foi criada para disciplinar uma relação de comércio na área médica, a assistência em si. Só que a posição administrativa é determinada hoje pelos planos de saúde intermediadores da venda desses planos, em total prejuízo para médicos e dentistas. Vocês sabem! Essa é uma coisa muito séria.



Se a gente tem pessoas de envergadura administrando, a gente até se tranquiliza, mas a Agência Nacional de Saúde Suplementar hoje tem duas pessoas oriundas dos planos de saúde e uma de um intermediador de venda que vai ser presidente da ANSS e esta, ainda há pouco mais de dois meses, baixou uma norma dizendo que nenhum plano de saúde poderia fazer a comercialização do seu plano diretamente; teria que contratar uma empresa intermediária para fazer esse trabalho. É isso, o dinheiro que deveria ser destinado à remuneração decente dos médicos e dos procedimentos médicos passou para essa Agência e ela hoje tem no seu representante o presidente da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Essas coisas nos deixam imensamente preocupados. O Conselho Federal de Medicina aguarda sugestões desse Simpósio para a discussão com os médicos. Ouvir prós e contras, argumentos contraditórios e confrontantes, para então definir seu posicionamento.

Muito obrigado.

## SIMPÓSIO INTERNACIONAL

---

Por uma Agência Brasileira da Cannabis  
Medicinal  
São Paulo, 17 e 18 de maio de 2010.

Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti  
Conselho Federal de Medicina

### O papel que cumpre o CFM nessa discussão

---

- ❑ O CFM é a Autarquia Federal que controla a medicina estabelecendo regras para seu funcionamento e definindo o que deve ser aceito e o que é experimental ou não para o uso dos médicos.
- ❑ Suas decisões exaradas em forma de Resolução tem poder disciplinar para os médicos e os estabelecimentos onde trabalha, mesmo as Universidades e seus centros de pesquisa, só podendo ser derogada por seu Plenário ou pela Justiça Federal.

### O papel que cumpre o CFM nessa discussão

---

- ❑ Seu Plenário acompanha com interesse e preocupação discussões dessa magnitude.
- ❑ Não deseja ver a medicina e os médicos envolvidos em discussões precoces a respeito da liberação da Maconha
- ❑ Quer discussão conseqüente sobre pesquisas rigorosamente controladas, não só para este tema, mas, para todos aqueles que demandem risco para a segurança da população ou ponham em risco a boa imagem da medicina, por quem deve zelar conforme definido em Lei.

## O papel que cumpre o CFM nessa discussão

---

- Ter posição crítica, perguntar mais que responder, escutar mais que falar, levar para seu Plenário os principais interlocutores para que sua presença como regulador do ato médico seja definido em Resolução de forma categórica, porém pactuado com os médicos.
- 

## O papel que cumpre o CFM nessa discussão

---

- Depois de definido os parâmetros encontrar a forma correta de fiscalizar o que for definido.
  - Uma nova forma de construção destes instrumentos está em curso e nosso desejo é que Ministério de Saúde e ANVISA construam junto conosco e fiscalizemos e controlemos com os mesmos instrumentos em sinergia em busca dos melhores resultados.
- 

## O Simpósio

---

- A envergadura científica de Dr. Elizaldo Carline o credencia a abrir debate desta magnitude.
  - O Governo brasileiro apóia esta iniciativa
  - A academia deseja urgentemente desenvolver suas pesquisas em segurança.
-

## O Simpósio

---

- ❑ As exposições daqui e de alhures dão conta de resultados promissores para um grupo de patologias dolorosas, redução de manifestações da abstinência do maconhismo e até como orexígeno.
  - ❑ Falam pouco sobre os riscos dando a impressão que seu uso é absolutamente seguro e não impõe os riscos que o mundo leigo e outra parte do científico vêm.
- 

## O Simpósio

---

- ❑ Em que pese a importância e a seriedade dos pesquisadores aqui ouvidos, não deixa de nos preocupar alguma frases ditas e ouvidas como “temos que combater o preconceito contra o uso recreativo”. Preconceito e uso recreativo são expressões pouco científicas que podem alinhar os debates quanto ao uso médico, ao da liberação pura e simples, ao que o CFM se opõe. Se e quando acontecer que seja em outro fórum.
- 

## O Simpósio

---

- ❑ A Agência seria criada para cumprir mandamento de Convenção da ONU e poder controlar do plantio ao uso em pesquisa.
  - ❑ Crítica não ao Prof. Carline, mas ao Governo brasileiro. Se não conseguiu controlar a passagem da “cola de sapateiro” para o crack nas ruas de nossas cidades, teríamos maturidade para enfrentar tamanho desafio sem ver desvirtuado o fim em si da criação da agência.
  - ❑ A ANS que regula Planos de Saúde foi criada para disciplinar a relação do comércio na área médica a assistência em si, sua composição administrativa é dominada pelos Planos e intermediadores da venda desses planos em total prejuízo para médicos e dentistas.
-

## Conclusão

---

- O Conselho Federal de Medicina aguarda as sugestões deste Simpósio para abrir a discussão com os médicos. Ouvir prós e contras, argumentos contraditórios e confrontantes para então definir seu posicionamento.
- 

---

□ OBRIGADO

---

## **SENAD (Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas)**

***General Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa***  
***Secretário Geral da SENAD, Brasil***

General Paulo Roberto Yog de Miranda Uchôa esteve presente na abertura do evento e comunicou a posição da SENAD diretamente ao presidente do Simpósio, que à apresentou na reunião final, a qual foi favorável à criação da agência.

## Discussão das Posições Apresentadas pelas Agências Federais em Relação à Criação da Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal

Presidente: **Helena M. T. Barros**, UFCSPA (*Universidade Federal de Ciências Da Saúde de Porto Alegre*)

Secretária: **Lyvia I. G. de Paula Freire**, UNIFESP (*Universidade Federal de São Paulo*)

**Helena M. T. Barros:** eu convido o Doutor Emmanuel para permanecer na mesa, convido o senhor Robson e Ana Cecília da ANVISA para começarmos as perguntas e pediria ao Professor Carlini para participar da mesa nesse momento, no sentido de estarmos começando a estabelecer uma forma de interlocução, inclusive em relação a vários representantes dessa mesa que não estão aqui no momento. A pedido do Professor Carlini eu passo a palavra a ele para explicação a respeito da ausência dos outros membros convidados para esta mesa.

**E. A. Carlini:** nós deveríamos ter na discussão de ontem à tarde também duas apresentações a mais, a da SENAD (Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas) e a do CONAD (Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas). Ambos estiveram aqui ontem apenas pela manhã, o General Uchoa e a Doutora Paulina, e ambos pediram desculpas pela ausência no dia de hoje porque foram chamados por um projeto de interesse direto do Senhor Presidente da República. O mesmo aconteceu com as pessoas que ficaram responsáveis para participar representando a COSAM/MS (Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde). Conversei pessoalmente com o Doutor Pedro Gabriel Delgado da COSAM, nosso colega, que não pode se locomover para cá pelo mesmo motivo e encaminhou como representante o subchefe, Doutor Francisco Cordeiro, que transmitiu a palavra do Ministério da Saúde a respeito desse Simpósio. Eu recebi ainda a comunicação especialmente dos dois Ministros que não puderam vir, o Ministro Temporão, que teve que viajar com urgência para a Europa, e a do Ministro Felix, que ficou retido também a pedido do próprio Presidente da República. Esse é o primeiro ponto que eu queria deixar claro em termos da discussão de agora e que nós vamos ter um pouco mais de tempo para apresentar argumentos pró e contras.

**Helena M. T. Barros:** vamos começar o debate. Há várias perguntas da platéia, sendo duas delas com um caráter razoavelmente semelhante que perguntarei então ao membro da ANVISA, e para o nosso representante do Conselho Federal de Medicina responder: *Se já há comprovação suficiente do uso medicinal dos princípios da planta, se já há comprovação histórica de anos de uso da planta como medicamento, por que só se fala em princípios químicos e não se fala da planta em si? Pela legislação brasileira seria possível o tratamento com Cannabis in natura, fumada na forma de cigarro?*

**Ana Cecília (ANVISA):** eu não sei, mas eu acho que a pessoa não prestou atenção no seguimento do Robson, por que antes de falar do registro das substâncias isoladas o Robson falou do registro dos medicamentos fitoterápicos, que era a partir do extrato padronizado. O extrato padronizado é da planta, não é de substâncias isoladas. Nós não chegamos a este evento com uma posição fechada. O que nós dissemos sobre não ter uma posição fechada foi no sentido de reforçar o recado que foi deixado pelo meu Diretor Presidente que nós estamos abertos para discutir, que é essa a situação atual e que se a gente não aceitasse, não pensasse na possibilidade de registro, a gente não teria colocado isso aqui. Falamos qual é a possibilidade de alteração nas listas de registros do extrato padronizado da planta e que seria como medicamento fitoterápico. E a outra possibilidade é da substância isolada que aí sim seria como medicamento novo. Então as duas possibilidades já existem para discussão disso hoje.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** essa questão do uso fumado, isso o Conselho Federal também mandou dizer aqui, Professor, que não aceita nem debater. Nessa questão ele é fechado; o que então devemos debater é o uso medicinal a partir de substâncias e princípios ativos que têm eficácia, que tem comprovado efeito sobre o que está se buscando tratar.

**E. A. Carlini:** o que eu acho que é importante, qualquer que seja a posição, é que nós não podemos adotar posturas que sejam totalmente fechadas. A colocação que eu queria deixar bastante clara é que para a criação da Agência está praticamente independentemente de qualquer discussão, porque nós fomos tomados de surpresa por uma lei que realmente ninguém me falou sobre ela, nem nos Órgãos Públicos Federais, sobre o que já está aprovado. Então, na realidade o que nós temos que responder é isso: o Brasil quer ou não quer, por exemplo, ser um membro da ONU que obedece as Convenções? Ele quer ser dissidente? Porque na realidade está escrito muito claramente e nós não vamos ter nem como discuti-la pois é a lei 11343 que dita no parágrafo único do artigo 1º *“pode a União autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais referidos no caput desse artigo exclusivamente*



*para fins medicinais e científicos em local e prazo predeterminados mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas supra mencionadas*". O decreto que regulamenta a lei diz no seu artigo primeiro, item 1C *"cabe ao Ministério da Saúde autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais dos quais precisam ser extraídos ou produzidos drogas exclusivamente para fins medicinais ou científicos em local e prazo predeterminados mediante fiscalização, ressalvadas as hipóteses de autorização ilegal ou regulamentar"*. Então, na realidade, essa lei brasileira está praticamente atendendo cem por cento o que está escrito no artigo 23 e 28 da Convenção Internacional da ONU, que diz exatamente que: *"se um país quer cultivar para uso médico futuro ele tem que tomar essas atitudes"* e acho até que apressadamente a ONU já escolheu quem deve fazer isso: é o Ministério da Saúde. Eu pertenci durante dez anos ao corpo da INCB – ONU que dirige esse programa de drogas e verificava muito claramente que predominava (predominava para não dizer exclusivamente no âmbito de controle de drogas da ONU) um corpo médico extremamente receoso do problema de dependência. Aqui, inicialmente escolheram o Ministério da Saúde para cuidar do assunto droga. O atual Governo brasileiro está conseguindo lentamente conquistar o seu lugar nos Conselhos das Nações Unidas. O Brasil não é mais um país periférico, o Brasil não é mais um país de segunda categoria, o Brasil está se tornando um país que merece essa posição e o respeito no conceito de todas as nações. Então, são pontos que nós vamos levar em discussão para futura decisão: não é o momento do Brasil mostrar ao mundo que o tema dependência de drogas vai muito além da medicina? Agora, tem algo ainda que é importante esclarecer para o andamento desse debate: nós não podemos aqui discutir se vai ser usada esta ou aquela via, porque nós nem sabemos ainda o que vai acontecer.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** essa questão foi aventada no plenário do Conselho Federal e essa foi a posição, Professor. Essa posição foi tirada do plenário. Eu não estou dizendo aqui nada que não tenha a chancela do plenário do Conselho Federal. Até pode mudar mais adiante, mas essa é a posição que hoje me foi autorizada a expor.

**Helena M. T. Barros:** temos duas outras perguntas que parecem importantes serem colocadas, uma para o Doutor Emmanuel: *"o que acontece com o médico brasileiro que recomenda o uso da Cannabis como tratamento para algum paciente?"* E para a ANVISA: *"caso houvesse interesse da indústria farmacêutica, medicamentos como Sativex® já poderiam ser importados sem problemas, mesmo sem a criação da Agência específica?"*

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** a questão da importação passa não só pelo aspecto do uso lícito mas também do uso ilícito. A questão é verificar também se o produto tem registro no Brasil. No caso, ainda não tem registro aqui e ainda não se modificaram as listas e acredito que ele deva estar entre a dos isômeros: tem que se modificar a lista e a questão de estabelecer o registro aqui para basear a eficácia e a segurança e aí sim poder ser importado.

**Ana Cecília (ANVISA):** como o Sativex® é extrato padronizado da planta, a prescrição e a manipulação são proibidas pelo artigo 61 da portaria 344. Então ele ainda não pode ser colocado no comércio brasileiro.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** É preciso entender como é que funciona esse mecanismo. Existem procedimentos médicos que são autorizados e são aplicados livremente pela medicina, que são os aceitos e existem procedimentos experimentais. Os procedimentos experimentais só podem ser praticados mediante protocolo regular dado rigorosamente pelas comissões científicas e pelos conselhos de ética das instituições. Se um médico fizer a prescrição fora do que está previsto como pesquisa, como experimento, ele será investigado, haverá abertura de sindicância, de processo pelo desacato à norma. A norma autoriza que se faça dentro dos protocolos de pesquisa. Isso o Professor Carlini entende bem. Fora disso não, fora dessa perspectiva, se o Conselho vier a ser informado, vai investigar por aí, vai processar e vai punir o médico naturalmente em função do desacato à norma.

**Helena M. T. Barros:** têm perguntas que me parecem estar associadas com essas duas anteriores. Referem-se a respeito da lei lida pelo Professor Carlini no quanto ela não colide com as questões de substâncias e plantas proscritas relacionadas pela ANVISA e que fazem parte das nossas convenções. E como é conciliar isso, na verdade?

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** na verdade eu queria só tomar um pouquinho à frente, Professor Carlini, para fazer um adendo, me desculpe, a questão é a seguinte: não colocamos a portaria 344 no artigo quinto. Ela já prevê a autorização especial para cultivo da planta e colheita por pessoa jurídica, desde que o responsável da instituição que está desenvolvendo a pesquisa, tenha as autorizações. Então, tem uma série de apreciações porque primeiro o estabelecimento precisa ter uma autorização especial e depois ele precisa apresentar um estudo. Há uma série de documentações, de previsões legais na portaria. Então não colide, não há colisão de norma, realmente o que já prevê a lei,

está previsto para ensino e pesquisa, já tem essa previsão legal de plantio dentro de determinadas regras.

**Helena M. T. Barros:** questões mais polêmicas começam também a aparecer. Vale a pena então evoluir um pouco para isso também porque afinal de contas a discussão, a meu ver, de questões legalizadas e não legalizadas, criminalizadas ou não, são palavras importantes que acabamos utilizando até para desmistificar e colocar a nossa discussão no contexto. Uma dessas perguntas diz o seguinte: *“criar a Agência da Cannabis Medicinal, sem relacionar à legalização, não seria uma forma de entregar a um laboratório farmacêutico o monopólio sobre o mercado altamente lucrativo que gira em torno dessa planta?”*

**E. A. Carlini:** em primeiro lugar, eu não consigo imaginar medicamentos sem que exista por trás uma indústria. Esta pode ser estatal, pode ser pública, quero dizer que a produção tem que passar por controle de qualidade. Agora veja: o problema de que vá colidir com a legalização eu não vejo assim, a não ser que estão imaginando que se uma droga induz dependência ela não pode ser comercializada?. E não é isso que estamos discutindo aqui, pois se nós formos discutir morfina e os opiáceos somente baseados no seu potencial de indução de dependência nós não deveríamos permitir estes medicamentos analgésicos. Privaríamos a humanidade de medicamentos extremamente úteis. Essa discussão tem que ser feita levando-se em conta, dentro do conhecimento estritamente médico, o que se chama relação risco/benefício. É só isso! Devemos ou não pedir ao governo brasileiro que mande um ofício à ONU dizendo que foi criada a Agência de acordo com o solicitado por ela própria? Para mim fica muito claro que nós estamos discutindo hoje a criação da Agência da Cannabis Medicinal e não estamos discutindo qualquer coisa além disto. O que vai acontecer depois disso eu não sei, mas sei perfeitamente que no mundo todo existem movimentos fortes que visam chegar à legalização, não só da maconha, mas de todas as drogas de um modo geral. As pessoas têm o direito de falar, você pode não concordar, pode ser contra, mas nós não podemos proibir que essas pessoas se manifestem; mas não neste Simpósio que está discutindo apenas o uso medicinal. Outra coisa que eu gostaria de dizer também é o seguinte: quando se fala em lucros nós temos que levar em conta dois aspectos fundamentais quer queiram quer não queiram: nós vivemos num regime econômico capitalista no mundo globalizado. Eu vou dar um exemplo muito típico de como esse aspecto econômico funciona. Por exemplo: eu acho importante a criação da Agência da Cannabis Medicinal, pois com essa lei o Brasil poderia começar a produzir também produtos à base dessa planta como medicamento. Quando eu dirigi a Vigilância Sanitária Nacional, há doze anos atrás, houve um pedido do estado de Pernambuco para isolar o  $\Delta^9$ -THC da planta para registrar um produto para tratar a náusea produzida pela quimioterapia. Naquela época não houve jeito de aprovar devido a

todos os empecilhos. Agora, os Estados Unidos e a Alemanha já têm o  $\Delta^9$ -THC como medicamento. Mas a lei federal Americana põe na cadeia o médico que prescreve e o paciente que recebe a maconha. É a lei federal americana vigente até hoje, mas, por exemplo, os Estados Unidos conseguiram sintetizar o  $\Delta^9$ -THC; e este produto sintético caiu na Convenção de 1971. Mas o Brasil, se isolar o  $\Delta^9$ -THC da própria planta, que nós temos à vontade, este  $\Delta^9$ -THC que saiu da planta, e é portanto natural, cairá na convenção de 1961. Será muito mais difícil comercializar um medicamento da Convenção de 1961 do que na de 1971. Obviamente isso foi uma coisa feita de propósito assim; foi uma briga muito grande. Eu na época afirmei naquela reunião: *“olha, vocês estão mais uma vez separando aqui o primeiro mundo do terceiro. O primeiro mundo tem a química ativa, sintetiza e pode comercializar. O terceiro mundo vai isolar o que a natureza lhe deu e não pode comercializar porque cai numa Convenção muito mais difícil de se trabalhar.”* Eu acho que essas coisas todas vão ter que ser levadas em discussão, mas seria muito prematuro, no meu entender, avançar passos que vão caber a uma Comissão.

**Helena M. T. Barros:** têm várias perguntas muito parecidas que podem ser resumidas da seguinte maneira: *“tendo visto ontem e hoje tantas informações relacionadas com a evidência de eficácia do uso do THC, do canabidiol, de produtos naturais ou, enfim, sintéticos que podem então auxiliar a medicina, por que então não regulamentar e não permitir esse uso?”*

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** em relação à discussão científica temos uma gerência específica na ANVISA que trata a questão de avaliar os aspectos clínicos, a eficácia e segurança. Eu não sei se alguns desses medicamentos, dos que foram mostrados, foram apresentados lá. É como eu apresentei nos meus slides, o momento em que se discutir qual é o posicionamento da mesa, é que veremos para onde que vai uma discussão secundária e após a discussão do registro ou não do medicamento. Supondo que seja uma droga ilícita ou não, não importa, nesse primeiro momento é feita a discussão de eficácia, segurança e benefício nessa Gerência e daí vai para a Gerência de Produtos Controlados para fazer uma discussão secundária de aprovação ou não ou de modificação da lista, mas até hoje o que se sabe lá na Gerência, não recebemos nenhuma demanda desse tipo.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** primeiro quero dizer ao Professor Carlini, que temos essa preocupação até o final, que tenhamos uma regra que deixe muito claro como as coisas vão acontecer, porque estamos cansados de ver coisas de muito bons propósitos serem desvirtuadas ao longo da história tendo retrocessos

piores do que se não tivéssemos aquele instrumento. A segunda questão diz respeito ao que já foi dito aqui. Estamos dizendo é que, antes que este fórum tome providências junto ao Ministério da Saúde, deve ouvir o Conselho Federal de Medicina, o seu plenário, porque ele tem poderes e competências para interferir nesse processo; é ele que autoriza ou não o médico a fazer coisas. É isso o que eu estou dizendo aqui, não nos recusamos de forma alguma a tratar do assunto, a falar da criação da Agência, a falar do uso medicinal; de hipótese alguma. Seria até um contra senso o Conselho Federal de Medicina, que possibilitou as pesquisas de células tronco no Brasil com as suas resoluções, não querer discutir. Eu estou dizendo que os médicos são a favor das pesquisas. O Conselho Federal de Medicina tem prudência porque isso envolve a prática médica de trezentos e cinquenta mil médicos brasileiros e dezesseis mil estudantes de medicina que estão se formando a cada ano aqui no Brasil. Essa que é a verdade.

**E. A. Carlini:** na realidade eu estou de acordo com o Doutor Emmanuel, apenas diferimos na maneira de interpretar alguns pontos. Por exemplo, Doutor Emmanuel: a luta que o Conselho Federal de Medicina teve para tentar fazer com que o uso dos anorexígenos fosse minorado nesse país, foi um marco. Qual foi a consequência prática disso? Foi surgir, depois de dez anos de briga, uma portaria, uma resolução da ANVISA exigindo que semanalmente todas as farmácias enviem para Brasília os dados das prescrições destes medicamentos. Então, demora tempo mesmo e não é fácil. Eu tenho a impressão que não é só em relação aos problemas dos anfetamínicos; é em relação aos benzodiazepínicos também. Na realidade, o que o Senhor está dizendo é uma prudência que eu também sigo. Acho que sempre deve-se fazer que qualquer medicamento seja utilizado com a prudência, nunca uso irracional. Também acho que tem que ser levado em consideração a organização de uma reunião perante o Conselho Federal de Medicina para que se expliquem os avanços médicos ocorridos nos últimos dez anos sobre a *Cannabis sativa* e, mais do que isto, sobre o sistema endógeno de canabinóides do nosso cérebro; que eu tenho, o Senhor tem, todos nós temos, e isso está trazendo modificações enormes no conhecimento médico. O outro aspecto que acho também fundamental é que na realidade a criação ou não dessa Agência Nacional de *Cannabis* Medicinal vai independer do Conselho Federal de Medicina porque o que é exigido pela ONU é simplesmente a primeira parte, a plantaçoão. Isso já está na lei, a não ser que o Conselho Federal tente derrubar uma lei federal, o que não é fácil.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** a prática médica é o Conselho que regula.

**E. A Carlini:** em termos. Como eu contei, dez anos de tentativas, de uma briga enorme de todos e do Conselho Federal de Medicina para controlar adequadamente o uso dos anfetamínicos prescritos pelos próprios médicos. Durante este tempo todo, e até no presente, o CFM não tem conseguido controlar adequadamente os médicos. É difícil, mas um regulamento nem sempre funciona porque o que funciona mesmo é a educação continuada, você tem lutado muito para fazer isto.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** o Conselho Federal de Medicina não vai escrever nenhuma regra que não possa ser aplicada. Escrever uma regra que não funcione não está no nosso interesse. É por isso que a gente quer abrir essa discussão, levar para o plenário do Conselho Federal porque trará conjuntamente os Conselhos Regionais.

**E.A. Carlini:** bom, o CFM tem duas resoluções dizendo ser erro técnico a prescrição inadequada dos anoréticos e elas não foram bem sucedidas.

**Ana Cecília (ANVISA):** só complementando a questão, já que temos todos os estudos. Havendo a posição de criar-se a Agência, da regulamentação do uso medicinal, nós já temos todo o arcabouço legal para o registro e foi isso que eu vim apresentar, tanto como fitoterápico como medicamento novo. A questão é que hoje não pode ser utilizada, mas a partir do momento em que ela possa ser utilizada, através do uso medicinal, ela poderá ser registrada como medicamento conforme essas normas que a gente discutiu mais cedo.

**Helena M. T. Barros:** muito instrutiva essa explicação, porque eu acho que ela de alguma maneira complementa ou já introduz um conjunto de perguntas que vieram e que eu vou pedir para o Robson responder: *“já que se conhece que álcool e tabaco produzem dependência, por que não restringir também através de portarias?”* E a outra, para o Professor Carlini: *“como a criação de uma Agência Brasileira de Cannabis Medicinal pode prejudicar as políticas já existentes sobre drogas e sobre saúde?”*

**E. A Carlini:** eu acho que de maneira nenhuma. Até conforme disse o Doutor Emmanuel, se ela for criada com os cuidados necessários, ela não há de prejudicar coisa nenhuma do que já existe. Eu vejo o contrário.

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** questão polêmica. Quem fez a pergunta quis polemizar. Não viemos aqui para discutir álcool. Há uma gerência

na ANVISA, a que trata de tabaco. Viemos aqui para discutir e pontuar sobre os aspectos medicinais do uso da *Cannabis*, que é uma planta e que vem regida por convenções. E lembrando, toda aquela apresentação foi feita para explicitar dos acordos internacionais, o que o Doutor Carlini está falando aqui sempre, a questão da ONU, a questão das convenções, e a gente tem a questão dos acordos dentro do MERCOSUL, dentro das Américas e a nossa legislação nacional.

**Ana Cecília (ANVISA):** só complementando: a ANVISA regula o que é definido em lei pelo país. Existem leis do Congresso Nacional, a lei 9294 de 1996 que autoriza o comércio do álcool e do tabaco. Está previsto nessa lei. Não é decisão da ANVISA criar qualquer restrição, essa é uma decisão do Congresso Nacional, decisão do país. A agência até regula, no caso de tabaco, a propaganda e para o álcool também a propaganda e o comércio em horários não regulares. Então, a gente regula algo que foi decidido pelo Congresso Nacional.

**Helena M. T. Barros:** mais uma pergunta. O desconhecimento geral dos painelistas desse simpósio, acerca do que já dispõe a lei, mostra a necessidade de aproximação das ciências médicas e jurídicas notadamente quando evidentes efeitos colaterais acontecem sobre a sociedade e a família brasileira. Como é que vocês vêem a associação dessa discussão com o sistema jurídico?

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** olha, para um médico aprender lei não é fácil, não. Eu confesso a vocês que eu comecei a me debruçar sobre as leis brasileiras que regem a medicina quando fui para o Conselho Regional de Medicina do meu estado Alagoas em 1988. Até então não existia lei, existia só medicina, medicina era a minha lei e a gente não tem condição de acompanhar a evolução, o processo legal, é muito difícil. Hoje, no Conselho Regional de Medicina de Alagoas e no Conselho Federal, é possível, sim, porque a gente instituiu assessoria que acompanha a produção de leis, que produzem leis e tem assessorias jurídicas atentas. Então tudo, todas as decisões dos tribunais superiores, nós estamos recebendo todos os dias. Os senhores não imaginam a quantidade de coisa que recebemos e temos que ler. Mas algumas passam despercebidas e não temos esse domínio total. É diferente da ANVISA, que tem que lidar com essa matéria diuturnamente, porque ela disciplina.

**E. A. Carlini:** gostaria de comentar essa pergunta, mas pelo lado oposto. Como é que a parte jurídica lida com a parte médica sem entender coisa nenhuma da parte médica? Isso existe com muita frequência. No tempo em que eu estive na chefia da Vigilância Sanitária Brasileira, nós recebemos mais de duzentos mandatos de

segurança. Ganhamos cento e sessenta ou cento e setenta, perdemos uns trinta ou quarenta, mas o que mais me doía eram que nossas decisões eram tomadas na estrita defesa da Saúde Pública e o juiz decretava um mandato de segurança ao contrário. O exemplo mais típico disso foi que durante muito tempo, no Brasil, houve muita morte de criança por prescrição inadequada de antidiarréicos vendidos nas farmácias no interior desse país para crianças de tenra idade. Tinha diarréia davam o tal de antidiarréico e aquilo paralisava o intestino e as crianças não sobreviviam. Nós tentamos proibir isso, não houve jeito durante certo tempo porque a justiça decretou um mandado de segurança. Portanto, na realidade funciona nos dois sentidos, quer dizer, da parte da medicina ,que não consegue entender as leis, e da parte das leis, que não consegue entender a medicina. Eu não sei se algum dia vamos chegar num ponto de equilíbrio a respeito disso.

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** nós gostaríamos de fazer um posicionamento corroborando com o colega do Conselho Federal de Medicina. A ANVISA trabalha sempre com essa questão da normatização, com a questão das leis, as resoluções de diretorias colegiadas e essa nossa normatização é complexa mesmo, não só para o entendimento do Conselho Federal de Medicina. Portanto, é necessário reunir grupos técnicos, fazer discussões com todos os interessados, fazer audiências públicas, consultas públicas. Então, isso é importante, e apesar do que a gente faz para tentar melhorar, há alguns casos que não são previstos e nós estamos trabalhando, revisando as portarias, fazendo a revisão de algumas normas, para tentar diminuir as lacunas e falhas que tem a legislação.

**Helena M. T. Barros:** continuando com algumas perguntas, nós temos duas aqui que são dentro da mesma linha, uma diz o seguinte: *“sou portadora de esclerose múltipla há quinze anos e fui tratada com solumedrol, interferon e com metotrexato ao longo de uma década sofrendo graves efeitos adversos. Há dois anos faço uso de um cigarro de maconha por dia e nunca estive tão bem. A ausência dos Centros de Esclerose Múltipla do SUS e Universidades nesse simpósio não traduz a promiscuidade da relação médica com a indústria farmacêutica, dado que os cuidados com esclerose múltipla são paliativos? Não seria relevante a presença desses profissionais nesse fórum?”* Uma outra pergunta nessa mesma linha: *“o que o Conselho Federal de Medicina tem a dizer aos pacientes com Esclerose Múltipla e Epilepsia que no Brasil não podem se tratar como os seus semelhantes no exterior?”*

**E. A. Carlini:** bom, em relação à primeira, a senhora que tem Esclerose Múltipla?

**Sem se identificar:** sou portadora.



**E. A. Carlini:** portadora? Não é a primeira vez que eu recebo esse tipo de pergunta. Recebo vários e-mails, cartas e telefonemas no CEBRID, que é o centro que dirijo, de pessoas me perguntando desesperadamente de como fazer para se livrar do traficante, pois elas têm que procura-lo para conseguir a maconha que elas acham que está sendo bastante importante. Isso que está dito aqui representa uma realidade: muitas pessoas estariam já usando *Cannabis* no Brasil, não tem como adquirir a *Cannabis* e são obrigados a ir para submundo onde compram material que não se pode nem garantir qualidade e pode até ter impurezas perigosas. Por outro lado, por exemplo, eu apresentei aqui ontem uma metanálise feita de trabalhos clínicos controlados com maconha e seus derivados aonde, se não me engano, até 2006 existiam muitos trabalhos científicos com controle adequado tratando a Esclerose Múltipla, tanto pela maconha fumada como também por vários princípios ativos. Então, para mim isso é uma realidade, é um fato médico que existe. Eu sei que existe um termo chamado "*compassion use*", em inglês, que é uso por compaixão. O Ministério da Saúde de um país pode e deve solicitar a importação de medicamento que não existe no local para atender uma necessidade real, atestada por um médico, a respeito de uma determinada doença. Mas esse "*compassion use*", uso por compaixão, está sendo tremendamente difícil. O Sistema de Saúde dos Estados Unidos foi obrigado a ter uma plantação de maconha no estado do Mississippi para atender casos na justiça onde o paciente precisa da droga. Nesses casos o governo americano é obrigado a ter essa plantação de maconha para fornecer cigarros calibrados da planta. A única maneira que eu posso aconselhar a pessoa: olha, se você não encontrou o resultado melhor com outras drogas, que não fizeram tanto efeito, você pode procurar o uso por compaixão.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** o que o Conselho Federal de Medicina orienta é efetivamente se incrementar as pesquisas para mediante comprovação nacional poder ser liberado para procedimento terapêutico com os rigores que a lei determinar. O Conselho Federal de Medicina naturalmente não vai se opor se é um método para aliviar a dor, para trazer mais qualidade de vida para as pessoas. O Conselho Federal de Medicina apóia e defende como foi recentemente a decisão sobre os cuidados paliativos, quer dizer, o Conselho Federal de Medicina tratou da questão da morte assistida e disse aos médicos: não utilizem métodos heróicos. Se for para os centros de pesquisa devidamente controlados, com as Agências governamentais controlando esse fluxo, isso não vai ter problema nenhum.

**Helena M. T. Barros:** em uma situação hipotética: *"se já existisse um médico hoje que já recomendasse para mais de vinte pacientes o uso medicinal da Cannabis através de vaporizador com um acompanhamento periódico controlado, qual seria a postura do Conselho Federal de Medicina?"*

**Emmanuel Fortes Cavalcanti:** Já respondi essa pergunta. Se o Conselho Federal de Medicina ficar sabendo que algum método que não é considerado aceito cientificamente está sendo praticado, ele vai apurar e possivelmente vai aplicar uma punição. Vocês lembram que recentemente teve um caso muito rumoroso daquele médico de Goiás que procedeu intervenções cirúrgicas de redução de estômago com uma derivação particularmente desenvolvida por ele e enquanto não houve problema todo mundo estava dizendo que ótimo, que beleza, que coisa extraordinária. Quando morreu a primeira pessoa o método foi satanizado e o Conselho Federal de Medicina já tinha assegurado que aquele método seria experimental e só poderia ser feito dentro de protocolos de pesquisa.

**Helena M. T. Barros:** na verdade, se entende que uma ação pelo Conselho Federal de Medicina só pode ser tomada se houver problema ou denúncia e, portanto, o médico, enquanto o Conselho não tiver a denúncia, eventualmente vai continuar agindo; mas havendo denúncia, medidas devem ser tomadas por lei, inclusive. Eu acho que isso é uma coisa que precisa ficar claro. Existem leis, existem enfim situações. Dentro desse sentido, uma pergunta para os nossos representantes da ANVISA: *“foi visto ontem que o canabidiol isolado pode ser usado para o próprio tratamento da abstinência da Cannabis, a criação da Agência para pesquisas seria para tratar desse assunto, como o controle das pesquisas, e pelas pesquisas que vemos nesse Simpósio, o canabinóide não produz sintomas de abstinência. Por que não criar a Agência começando com o estudo apenas dessa substância?”*

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti (ANVISA):** essa generalização aí que foi colocada no meio da pergunta e pelo o que eu acompanhei do Simpósio falam que o canabidiol não provoca dependência e não têm potencial de dependência, mas isso tem que ser verificado junto à gerência de medicamentos novos. Para nós aqui no Brasil ainda não foi colocada essa questão do canabidiol. Não tenho, então, como me posicionar sobre uma questão que não foi colocada ainda.

**Helena M. T. Barros:** ou seja, se algum pesquisador quiser desenvolver estudos pré-clínicos ou clínicos com canabidiol, seguindo os protocolos adequados, projeto de pesquisa, CEP, autorização da ANVISA, esses estudos podem ser desenvolvidos, inclusive sem a necessidade de uma Agência. Isso?

**Robson Alves Fernandes Cavalcanti:** é.

**Helena M. T. Barros:** perfeito. A pergunta seguinte é para o Professor Carlini ou para todos nós: *“gostaríamos de saber se a mesa não considera que uma discussão*

*importante como esta deveria ter um caráter mais multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros, antropólogos, sociedade em geral, indústria farmacêutica. Para que este corporativismo?”*

**E. A. Carlini:** bem, em primeiro lugar, eu acho que uma discussão mais ampla realmente iria requerer diferentes visões de mundo, não só de médicos. Por exemplo, esse assunto comentado algumas vezes, discutir legalização, este aqui não é de jeito nenhum o fórum adequado. O fórum para isso teria que ter a participação do antropólogo, do filósofo, do sociólogo, do educador; acho ainda que deveria ter alguém voltado para o entendimento de religião, etc. Deveria envolver todos os diferentes matizes das diferentes culturas da sociedade humana, porque não se trata de um uso reconhecido unitariamente por todos, ou seja, tratar a doença, aliviar a dor. Este uso não-medico realmente não tem discussão única e é preciso saber como atuar em relação a um assunto tão mais complexo. Agora, por outro lado, se vocês repararem bem, todas as pessoas que apresentaram trabalhos científicos aqui, não eram médicos, não eram farmacêuticos, não eram psicólogos, nem eram enfermeiros. Eles eram cientistas independentes de suas formações acadêmicas que tiveram uma formação muito especial de envolvimento com a ciência, e fizemos muita questão que apresentassem trabalhos de pesquisa clínica e básica para nos dar subsídio suficiente para dizer: nós não podemos mais duvidar que existem trabalhos científicos feitos em quantidade suficiente, e em qualidade também suficiente, demonstrando a utilidade terapêutica da *Cannabis*. Eu acredito que chegamos a esse desiderato e podemos fazer essa afirmativa. Mas temos aqui no Brasil esse número suficiente de cientistas e trabalhos? Não, nós não temos! Mas se nós formos esperar ter esse número, e aí fica o meu ponto de vista discordante com os órgãos que cuidam do assunto: se for esperar ter trabalhos científicos nacionais suficientes para registrar todos os medicamentos que temos registrados, nós teríamos que retirar do comércio noventa e cinco por cento ou mais destes medicamentos. Eu faço parte da Câmara Técnica (CATEME) da ANVISA e posso afirmar que nós não temos trabalhos científicos em número suficiente e por isso nós temos que nos basear em trabalhos de fora. E não há nenhum critério para que possamos dizer que só o que nós fazemos aqui é o que vale. Nós estamos quase que acéfalos porque cientificamente nós somos muito poucos ainda. Portanto, fizemos questão de chamar os cientistas de fora com grande experiência, com grande vivência nessa área da pesquisa com a *Cannabis sativa*. Eu acho que o Conselho Federal de Medicina está pedindo isso: incentivar a pesquisa científica na nossa terra. Então, nós temos que juntar os diferentes focos de interesse para ver se num período de um, dois anos, consegue-se fazer com que esse Brasil finalmente se interesse para estudar esse assunto e de outros medicamentos também.

**Emmanuel Fortes Cavalcanti (CFM):** Não é somente isso não. A produção científica no Brasil melhorou muito, e não posso dizer que os incentivos dados pelas Agências de financiamento de pesquisa não estão dando resultados, estão sim. Mas está muito aquém das necessidades de um país com as dimensões do Brasil, com a complexidade dos seus problemas e com a necessidade de produzir tecnologias que possam racionalmente ser usadas no nosso país. A gente não vai abrir mão disso, isso a gente está cobrando das autoridades, é necessário que as agências de pesquisas realmente cubram um leque muito maior de financiamento para que isso aconteça; não é Professor? Agora, que está melhorando, está. Melhorou um pouco, mas não nas Universidades Federais como um todo. Vamos ter ilhas de excelência aqui em São Paulo, em alguns outros estados, mas no nordeste, por exemplo, temos muito poucas pesquisas com resultantes aferíveis, confiáveis, que possam nos nortear nas nossas ações. Isso a gente vai cobrar.

**Helena M. T. Barros:** Bom, algumas perguntas que ainda estão aqui podem ser passadas para os membros dessa mesa para eventualmente responderem, mas elas mais ou menos retornam a algumas questões que já foram apresentadas através de outras perguntas. Para não se estender muito na última parte da nossa atividade, eu passo a palavra ao professor Carlini para coordenar a discussão geral e dissolvo essa mesa de trabalho.

Muito obrigada.

## Discussão Final: Conclusões e Moção às Autoridades Federais Brasileiras

*Presidente: **Elisaldo A. Carlini** - UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

*Secretário: **Paulo E. Orlandi-Mattos** - UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)*

**E. A. Carlini:** eu espero que a discussão não seja muito prolongada. Vamos ver se conseguiremos obter um resultado direto, que poderá ser apresentado às Autoridades sem mais delongas. A primeira coisa que devemos esclarecer é a seguinte: nós temos aqui entidades públicas, cientistas brasileiros, convidados do exterior, e temos as Agências Federais também. Em relação às Agências Federais, eu tenho a impressão que eles irão mais assistir do que votar; até podem participar ativamente, mas caberia se abster de votar, porque é sobre elas que iriam cair as nossas decisões. Isso foi dito muito bem aqui pelos representantes da ANVISA que o que for decidido eles terão que cumprir; e também foi dito pelo representante do Conselho Federal de Medicina que o resultado de uma moção aqui terá que ser apresentada para o plenário do Conselho Federal de Medicina. Na realidade, o que nós vamos decidir nesta reunião final do Simpósio poderia ser por unanimidade ou por maioria de votos. Eu anotei uma série de considerandos, tirados daquilo que foi discutido em todo o Simpósio e vou apresentá-los um por um e coloco em discussão para em seguida votar.

Bom, durante esses dois dias foram apresentadas evidências científicas a respeito do efeito terapêutico de vários derivados da *Cannabis sativa*. Eu me lembro que talvez foram mencionadas aqui mais de uma centena de trabalhos. Então a primeira pergunta que eu formulo é a seguinte: se há concordância nessa frase:

*“Nós consideramos que existem várias dezenas de trabalhos científicos provando a eficácia clínica da Cannabis sativa e seus derivados sintéticos e naturais.”*

Alguém discorda disso? Parece que estão todos de acordo! Nós também discutimos aqui o seguinte:

*“Considerando que vários países já estão utilizando medicamentos à base de Cannabis sativa e seus derivados.”*

Há discordância sobre isto? Repetindo:

*“Vários países já estão utilizando medicamentos à base de Cannabis Sativa e de seus derivados.”*

Vejo que há uma concordância absoluta também. Terceiro considerando:

*“O tratamento de pacientes com medicamentos à base de Cannabis sativa e seus derivados tanto em pesquisas como no uso clínico por meio de prescrição médica, não apresentou reações adversas sérias ou inesperadas.”*

Alguém teria dito que pesquisa clínica ou os tratamentos que estão sendo feitos com a maconha e derivados, por prescrição, trouxeram reações sérias, adversas? Ninguém disse isso no Simpósio, todos os presentes concordam também. Então, aprovado.

Considerando ainda:

*“Que a Convenção Única dos Narcóticos da ONU – 1961, recomenda a criação de uma Agência Nacional da Cannabis Medicinal visando o adequado controle de eventuais plantações da maconha como fonte de matéria prima para fins clínicos ou de pesquisa.”*

E que o Brasil já tem desde 2006 leis que aprovam o cultivo e controle da produção de maconha para fins medicinais e científicos; é a Lei n. 11.343, de 23 de agosto de 2006 e seu decreto regulador Decreto 5.912, de 27 de setembro de 2006. Todos estão de acordo com essa lei brasileira? E também concordam com a exigência da ONU sobre a criação da Agência da Cannabis Medicinal. Discordância? Não? Então, é aprovado por unanimidade também.

O próximo considerando refere-se às dificuldades burocráticas que impedem os cientistas brasileiros de trabalharem com a maconha. Então seria:

*“Considerando que existe queixa dos pesquisadores brasileiros sobre a quase total impossibilidade de realizar pesquisas com a planta e os seus derivados dado uma burocracia paralisante.”*

Todos de acordo, inclusive os cientistas presentes? Vejo que sim também e mais uma unanimidade. O sexto considerando:

*“O uso clínico de derivados de Cannabis sativa ou de seus derivados naturais ou sintéticos não pode ser confundido com o uso recreativo (não médico) da planta.”*

Percebo da platéia mais uma concordância unânime. Então nós consideramos este ponto como uma coisa importante, não está em discussão e não se deve confundir uso médico com uso recreativo.

Após os considerandos podemos então passar para as proposições. Neste ponto estou um pouco em dúvida se propomos só o que já está solicitado pela ONU, o que, na realidade, o governo brasileiro já concedeu na Lei 11.343, faltando, portanto, ao governo brasileiro somente enviar um documento à ONU dizendo que a Agência da *Cannabis* já está estabelecida pela Lei 11.343 e paramos por aí, nada mais do que isso. Ou, propomos avançar um pouco mais na proposição. Então proporíamos:

*“A criação de uma Agência Brasileira da Cannabis Medicinal de acordo com o parágrafo único do artigo segundo da lei 11.343 de 23 de agosto de 2006, só citando a lei brasileira, e o item IC do Artigo 14 do seu regulador Decreto 5.912.”*

Então propomos ao nosso governo na criação dessa Agência:

a) **“Aprovar e controlar plantações de Cannabis sativa de acordo com o solicitado pela ONU.”**

Essa é a primeira conclusão. Até aqui estamos de acordo? Muito bem! A segunda conclusão, teria a seguinte finalidade:

b) ***“Incorporar como função da Agência a elaboração de pareceres técnicos sobre projetos de pesquisa com a Cannabis sativa.”***

Aí a idéia daqui precisa ser mais elaborada, mas o que basicamente quer dizer é o seguinte: a Agência da *Cannabis* teria um papel de cobrar de outras Agências num tempo máximo de tantos dias para que emitisse uma resposta ou parecer. Eu faço parte da CATEME (Câmara Técnica de Medicamentos) da ANVISA e às vezes a há demora excessiva para emitir uma conclusão. Então, a Agência da *Cannabis* seria como um fator de pressão para que as outras Agências, que têm que tomar parte nesse trabalho, possam funcionar com mais, vamos chamar, estímulo. Com mais agilidade. Vocês acham isso exagerado? Podemos manter? Também vejo aprovação unânime .

O outro item da Agência da *Cannabis* Medicinal seria o de:

c) ***“Incorporar como função a elaboração de pareceres técnicos sobre o registro no Brasil de medicamentos à base de Cannabis sativa e seus derivados produzidos aqui ou no Exterior.”***

Uma coisa importante para que a indústria farmacêutica tenha os pedidos para registro de medicamentos examinados, para um sim ou para um não, não demorando anos. A Agência Nacional de *Cannabis* Medicinal poderia ser uma auxiliar da CATEME neste ponto. Tem que haver todo um exame muito consciente da documentação e aqui obviamente caberá à Agência, no seu papel auxiliar, complementar, do órgão federal que examinará conforme muito bem explicado aqui pela ANVISA. Não sei se estão de acordo, e vou repetir:

***“Incorporar como função da Agência Brasileira de Cannabis Medicinal a elaboração de pareceres técnicos sobre o registro de medicamentos à base da Cannabis sativa e seus derivados naturais ou sintéticos produzidos no exterior ou no Brasil.”***

**Helena M. T Barros:** será que não restringe muito dizer medicamentos à base de, porque se nós tivermos algum sintético ele não é à base de, mas a fórmula seria semelhante.

**E. A Carlini:** acho que não porque estamos propondo, à base da Cannabis sativa e seus derivados naturais ou sintéticos.



**Helena M. T. Barros:** então, está bem.

**E. A Carlini:** está certo? O Dronabinol, que é o  $\Delta^9$ -THC sintético feito nos Estados Unidos, é um produto canabinóide sintético, que se pode considerar nesta discussão. E a outra coisa também que pode ser colocada no nosso parecer, seria como um parecer auxiliar, complementar, seria que:

*“A Agência Brasileira seria constituída por um grupo de seis cientistas.”*

Eu estou dizendo cientistas brasileiros com experiência comprovada em pesquisas pré-clínicas e clínicas com produtos da *Cannabis sativa* e seus derivados naturais ou sintéticos. O que eu quero dizer aqui é o seguinte: nós não podemos, por exemplo, nesse tipo de trabalho, fazer o que é muito conhecido, e que os americanos chamam de relatos anedóticos, quer dizer, individuais, que descrevam um caso, dois casos. A exigência de todos os órgãos federais brasileiros e fora do Brasil é que haja um trabalho que siga os critérios científicos adotados no mundo inteiro. Tem que ter grupo controle, duplo cego, às vezes até com o crossing over; enfim, exigências que são feitas universalmente. Seria isto que a Agência teria, um grupo de cientistas muito bem escolhido para poder funcionar ou votar por maioria.

Assim, fica proposto que:

*“A Agência Brasileira seja instalada em órgão público federal, seja na ANVISA e/ou na SENAD e/ou na Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde.”*

Pode ser por combinação das três ou um único local, mas as três deveriam cada um indicar os seus representantes. Então, essa sugestão é feita aqui, mas pode até ser prematura, assim, poderíamos retirá-la se acharem desnecessária ou inconveniente. A Agência não terá o poder de decidir isoladamente sobre o registro de medicamentos à base de maconha; ela fará, sim, a avaliação científica dos mesmos, como a ANVISA, sendo a Agência uma opção assessora, e caberá a decisão a outros órgãos federais.

**José Alexandre de Sousa Crippa:** só uma questão funcional. A Agência seria composta por seis membros? Não seria melhor 7 membros, para desempate?

**E. A. Carlini:** Pode ser, mas eu coloquei seis membros de propósito, dado algo bonito que presenciei. Sou membro titular do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) e chegou lá no CONAD uma moção aprovada em um Simpósio realizado em 2005 sobre um pedido que o governo brasileiro deveria solicitar à ONU para retirar a maconha da lista IV das drogas malditas. Foi um pedido feito e aprovado por um Simpósio muito grande. Na votação no CONAD houve um empate: dezessete a dezessete; e coube o voto de minerva ao presidente do CONAD, General Felix, eu falei: *“Ah, perdemos. Perdemos, eu acho que ele não vai votar a favor, pois vai enfrentar muita resistência”*, mas ele falou: *“Não, eu bato, eu acho importante, a sociedade está querendo, eu vi por todos os pareceres aqui apresentados. Então, **aprove-se.**”* Acho isso bastante importante, porque o voto de minerva impõe que a comissão escolha não por compadrismo, escolha realmente um elemento, uma das pessoas que merece a confiança de todos, que o voto dele será aquele voto independente às vezes até da sua ideologia, mas o que representa realmente a sociedade. Agora podemos colocar isso?

**Helena M. T. Barros:** eu fiquei com uma dúvida, mais uma vez Professor, a respeito do número seis pesquisadores. Esses seriam os únicos componentes dessa agência nesse conjunto de estudos? Ou nós teríamos também como incluir a questão da multidisciplinaridade que eu pessoalmente acho muito importante?

**E. A. Carlini:** no caso de análise de produtos medicinais à base de derivados da *Cannabis sativa* eu não tenho certeza dessa sua afirmativa; mas a comissão poderia também chamar assessores *ad hoc*. E para uso médico não vejo a necessidade de multidisciplinaridade. Mas em relação ao uso recreativo e outros, vejo a multidisciplinaridade como absolutamente necessária. Quer dizer, quando há um problema médico que ultrapassa o entendimento dos membros da comissão, deve-se solicitar assessoria *ad hoc*, que são escolhidos para maiores esclarecimentos. Está certo? Agora isso deveria ser discutido mais tarde quando essa agência começar a ser estruturada. Colocamos em discussão isso? Está bem para você? Querem mais alguma coisa? Pois não. Você teria que vir aqui, por favor. Teria que se identificar por favor.

**Mauro Machado Chaiben:** boa tarde a todos. A minha participação seria mais no aspecto jurídico, o meu nome é Mauro, eu sou advogado em Brasília. Há uma dúvida; a chamada Agência, ela pressupõe a criação por lei, necessidade do Poder Legislativo votando no Congresso Nacional e com a sanção do presidente? Pelo o que eu senti, inclusive depois do que a ANVISA disse, que esta já tem setor de competência e todo o arcabouço jurídico que, de certa forma, atende o que é preciso. Trata-se agora é de conseguir a autorização do plantio para, daí sim, vir a análise das pesquisas. Então, a Agência da *Cannabis* Medicinal deveria ser analisada com maior cautela para que não se dê a impressão de ser criado algo apartado do que já existe. Creio que isso vem gerando nos especialistas,

principalmente do governo, uma dúvida quanto a esse tema em si. Mas acho que vocês conseguem, com todas as leis que foram apresentadas aqui, fazer um devido encaminhamento aos órgãos competentes com o CONAD e a ANVISA para discutir especificamente esse assunto, para obtenção de uma regulamentação muito mais simples ou seja, apenas uma regulamentação. Parece que foi feito algo similar com a ayahuasca. Acho que esse caminho é algo a se cogitar.

**E. A. Carlini:** obrigado pela sua informação; vamos levar isso em consideração quando enviarmos um documento para as autoridades, vamos perguntar a respeito disso. Todos esses órgãos federais têm uma assessoria jurídica competente. O termo Agência é um termo usado pela ONU, está lá Agência Nacional da *Cannabis* Medicinal.

**Luis Paulo Guanabara:** posso fazer uma pergunta?

**E. A. Carlini:** É específica em relação a isso? Até o momento toda a audiência concordou com as propostas por unanimidade. Se você tem uma, por favor chegue ao microfone.

**Luis Paulo Guanabara:** eu sou psicólogo, sou diretor de uma ONG chamada Psicotropicus e trabalhamos com políticas de drogas. É uma ONG que já tem sete anos, também trabalha com redução de danos. O que me veio na cabeça é uma coisa em relação à indústria farmacêutica e a criação dessa Agência. Porque, o que me parece, pelo tudo que a gente tem visto, esses remédios à base da maconha, antieméticos e para tratamento da dor, seriam eventualmente de custo muito menor do que os remédios que a indústria já vêm fazendo. Será que no momento da criação dessa Agência haveria um lobby contra das indústrias farmacêuticas ao ver que o THC, usado como medicamento para essas doenças, as fariam perder dinheiro e portanto, não vão ter interesse? Não existe um lobby contra a maconha na indústria farmacêutica que o senhor tenha conhecimento?

**E. A. Carlini:** essa pergunta está além do que foi resolvido aqui. Bom, eu tenho uma visão de mundo a respeito de medicamentos bastante clara e amadurecida ao longo dos tempos. A primeira coisa é que a indústria farmacêutica tem muita culpa em muita coisa, mas ela não tem culpa em todas as coisas o tempo todo. Por outro lado também eu acho que é muito simples nós, sociedade, encontrarmos o bode expiatório, então medicamento mata, medicamento é muito caro; essas coisas todas têm que ser relacionadas de uma maneira bastante adequada. Eu não sei quanto é que vão custar os medicamentos à base de maconha, embora o preço tenha que ser dado com detalhes aqui no Brasil. Mas, por exemplo, eu sei que um produto à base de morfina de liberação lenta não é barato. E não sei qual seria o

preço dos produtos à base de canabinóides que eventualmente possam ser licenciados aqui. Agora cabe muito a nós, da sociedade, nos organizarmos melhor para defender esse tipo de coisa. Foi dito aqui que a ANVISA tem uma sessão que cuida dos preços dos produtos farmacêuticos. Caso ela não cuidar bem, cabe a nós fazermos pressão junto à ANVISA protestando por preços excessivos, que não achamos justo, e pedir à ANVISA até que o produto não seja aprovado. Então, nós temos meios de nos proteger contra isso. Agora, o que eu estou ultimamente assim bravo realmente, nos meus oitenta aninhos de existência, é que determinados setores da coletividade viraram bode expiatório para tudo. Veja a indústria de um lado e a minha profissão mesmo, profissão médica. Tem gente que diz *“olha a máfia de brancos”*; tem coisa mais horrível do que falar uma coisa dessas. Não tem realmente nenhum sentido; ninguém sabe o que sofre um médico para se formar? Eu me formei em um tempo bastante atrás, mas ainda hoje ninguém sabe das dificuldades ao longo dos seis anos de estudos. Existem médicos ordinários? Existem! Malandros? Existem! Agora, existem padres na mesma classificação? Existem! Farmacêuticos? Existem! Juízes? Existem! Então, o ponto básico fundamental que nós temos que levar em conta aqui é o seguinte: se nós nos organizarmos teremos forças para fazer as coisas adequadamente.

Está certo? Atualmente eu sei que há junto à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde uma decisão que mesmo os insumos farmacêuticos têm que ser aprovados, não é mais só o medicamento. Insumo farmacêutico, na forma que entra para que haja a produção do medicamento aqui dentro do Brasil, tem que ter preço estabelecido por esta Secretaria. Eu estou sabendo que a indústria está chiando porque está achando que está muito caro fazer medicamento no Brasil porque a margem de lucro está desaparecendo. Dessa briga eterna e constante que sempre haverá, a gente pode chegar a um resultado positivo.

Não deveríamos proceder como se não quiséssemos nenhum produto industrial porque a indústria vai tirar a pele da gente. Isso não vai ocorrer se nós soubermos proteger a nossa pele. E também tem algo importante que gostaria de comentar um pouco. Cada vez mais amadurece um conceito no mundo de que a indústria farmacêutica adquiriu o título de indústria cidadã ou eles querem adquirir o tal título no sentido de fazer saber que ela não está realmente lucrando tanto quanto faziam no passado. Então, está havendo um movimento bastante grande nesse sentido também; não sei se vai ter sucesso ou não, mas talvez seja o reflexo daquilo que nós comentamos. Caso não exista mais nenhum comentário, devido ao horário, eu gostaria de encerrar a sessão. Desejo agradecer muito a presença de vocês todos, agradecer demais os que estiveram juntos nessa empreitada. Um voto muito carinhoso de obrigado ao Ethan, ao Willy, ao Marco e ao Mark, que vieram de tão longe. E também eu tenho que agradecer demais todos os membros da comissão organizadora, o José Carlos Galduróz e a Mônica Levv Andersen e os alunos de pós-graduação: a Fernanda Soncini, a Graziella

Rigueira Molska, o Herbert Cervigni que é um técnico nosso, o Júlio César Nascimento que é outro técnico nosso, o Lucas de Oliveira Maia, a Lyvia Isaura Gomes de Paula Freire, a Patrícia Sabio que foi a secretária e o Paulo Eduardo Orlandi Mattos. Eu agradeço bastante, pessoalmente ao Paulo, porque ele foi realmente quem ficou à noite e ficou durante os dias se esforçando, junto com os demais colegas, para realizar essa reunião. E também a duas equipes internas daqui, da UNIFESP, a equipe de eventos, o Valdir, será que está por aí, e o Manoel. O Manoel está lá, irmão! Sem eles não teríamos todo esse auditório funcionando perfeitamente sem nenhum problema. E à assessoria de imprensa, o Renato e o José Luis também foram assim mágicos em conseguir apoio de imprensa e fazer com que ela desse realmente bastante notícia a respeito desse evento. Com esse agradecimento todo, eu dou por encerrada a sessão e vamos esperar então o andamento da situação. Boa noite a todos.



Em andamento a este Simpósio, o CEBRID elaborou uma carta com contendo as conclusões do evento e enviou em ofício ao General Jorge Armando Felix, Presidente do Conselho Nacional de Políticas Sobre Drogas (CONAD). Seguem estes documentos.



17 e 18 de Maio de 2010 | SÃO PAULO - BRAZIL

## ***Carta do Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da Cannabis Medicinal (SIACaM)?***

Os participantes do SIACaM, de vários Estados do Brasil e da Holanda, Reino Unido, Canadá e EUA reunidos nos dias 17 e 18 de Maio de 2010, promovido pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas) e Pró-Reitoria de Extensão (PROEX) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), considerando que:

- 1 – existem várias dezenas de trabalhos científicos provando a eficácia clínica da *Cannabis sativa* L. e seus derivados naturais e sintéticos;
- 2 – vários países já estão utilizando medicamentos à base da *Cannabis sativa* L e seus derivados;
- 3 – o tratamento de pacientes com medicamentos à base da *Cannabis sativa* L e seus derivados tanto em pesquisas como no uso clínico por meio de prescrição médica, não apresentou reações adversas sérias ou inesperadas;
- 4 – a Convenção Única dos Narcóticos da ONU, recomenda a criação de uma Agência Nacional da Cannabis Medicinal visando o adequado controle de eventuais plantações da maconha como fonte de matéria prima para fins clínicos ou de pesquisa;
- 5 – existe queixa unânime dos pesquisadores brasileiros sobre quase total impossibilidade de realizar pesquisas com a planta e seus derivados dado a uma burocracia paralisante;
- 6 – que o uso clínico de derivados de *Cannabis sativa* L ou de seus derivados naturais ou sintéticos não pode ser confundido com o uso recreativo (não-médico) da planta; propõem:

- a-** A criação de uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal (ABCaM) de acordo com o parágrafo único do artigo 2º da Lei 11.343 de 23/08/2006 e o item Ic, do Artigo 14 do Decreto nº 5.912 de 27/09/2006) com a seguinte finalidade:
- a1** – aprovar e controlar plantações da *Cannabis sativa* L. de acordo com o solicitado pela ONU;
- a2** – incorporar como função da ABCaM, a elaboração de pareceres técnicos sobre projetos de pesquisa com a *Cannabis sativa* L;
- a3** – incorporar como função da ABCaM, a elaboração de pareceres técnicos sobre o registro de medicamentos à base da *Cannabis sativa* L e seus derivados naturais ou sintéticos, produzidos no Exterior ou no Brasil;
- a4** – que a ABCaM seja constituída por um grupo de seis cientistas brasileiros com experiência comprovada em pesquisas pré-clínicas e clínicas com produtos de *Cannabis sativa* L e seus derivados naturais ou sintéticos.
- b-** que a ABCaM seja instalada em órgão público federal, seja na ANVISA e/ou na SENAD e/ou Coordenadoria de Saúde Mental do Ministério da Saúde.

São Paulo, 18 de maio de 2010

E.A. Carlini  
Presidente do Simpósio



Simpósio Internacional

“POR UMA AGÊNCIA  
BRASILEIRA DA  
CANNABIS MEDICINAL?”

**CEBRID**  
Centro Brasileiro de Informações  
sobre Drogas Psicotrópicas

17 e 18 de Maio de 2010 | SÃO PAULO - BRAZIL

São Paulo, 25 de maio de 2010

Ilmo. Sr.

**General Jorge Armando Felix**

M.D. Presidente do CONAD (Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas)

Brasília/DF

Senhor Presidente,

Conforme é do conhecimento de V. Excia., foi realizado nos dias 17 e 18 do corrente mês o Simpósio Internacional: “Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal?”, conforme consta na programação anexa.

Foi intensamente debatido o uso medicinal de *Cannabis sativa* L e seus derivados naturais e sintéticos por pesquisadores brasileiros do Canadá, EUA, Holanda e Reino Unido. Sociedades científicas brasileiras (ABRAMD, SBPC, AMB e ABP) também participaram, bem como agências federais (SENAD, ANVISA, COSAM/MS e CFM).


Na discussão final (na tarde do dia 18/05), foi aprovada por unanimidade a carta de recomendação às autoridades que segue (anexo 1). Destaque-se que não houve vozes ao contrário da criação da Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal. Apenas houve restrições ao emprego médico dos derivados por parte dos representantes da ABP e do CFM os quais, entretanto manifestaram-se a favor de pesquisas clínicas nacionais sobre o assunto.

Por outro lado, ambos representantes apenas se fizeram ouvir em suas apresentações durante o correr do simpósio, mas não expressaram esta opinião na discussão final para a votação do documento que ora estamos remetendo.



Finalmente, é importante destacar que a solicitação da ONU (ver anexo 2) já foi praticamente atendida pela lei nº 11.343/2006 e decreto lei nº 5.912/2006, conforme consta no anexo 3.

Diante do exposto está sendo solicitado ao Governo Brasileiro que proceda a criação oficial da Agência comunicando o fato à Organização das Nações Unidas.



E.A. Carlini  
Presidente do Simpósio