



**XIV** Congresso Brasileiro de  
**Farmácia Hospitalar**

Ecosistemas de inovação  
nos processos de cuidado, valor  
em saúde & ações sustentáveis

**1, 2 e 3**  
**de junho**  
**de 2023**



# Monitoramento de Novos Medicamentos à Base de *Cannabis*

---

**Gustavo Alves**

**CRF SP 18316**

## *Declaração de conflitos de interesse*

**Eu, Gustavo Alves Andrade dos Santos, Cientista/Professor, declaro para os devidos fins, que não possuo conflitos de interesse que possam comprometer minha imparcialidade ou isenção em relação às atividades que desempenho relacionadas ao setor farmacêutico e à saúde.**

Declaro ainda que estou ciente das normas regulatórias que tratam sobre conflitos de interesse, em especial a Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 724/2022 e a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, e me comprometo a cumprir todas as disposições legais e éticas relacionadas ao tema.



@gusfarma



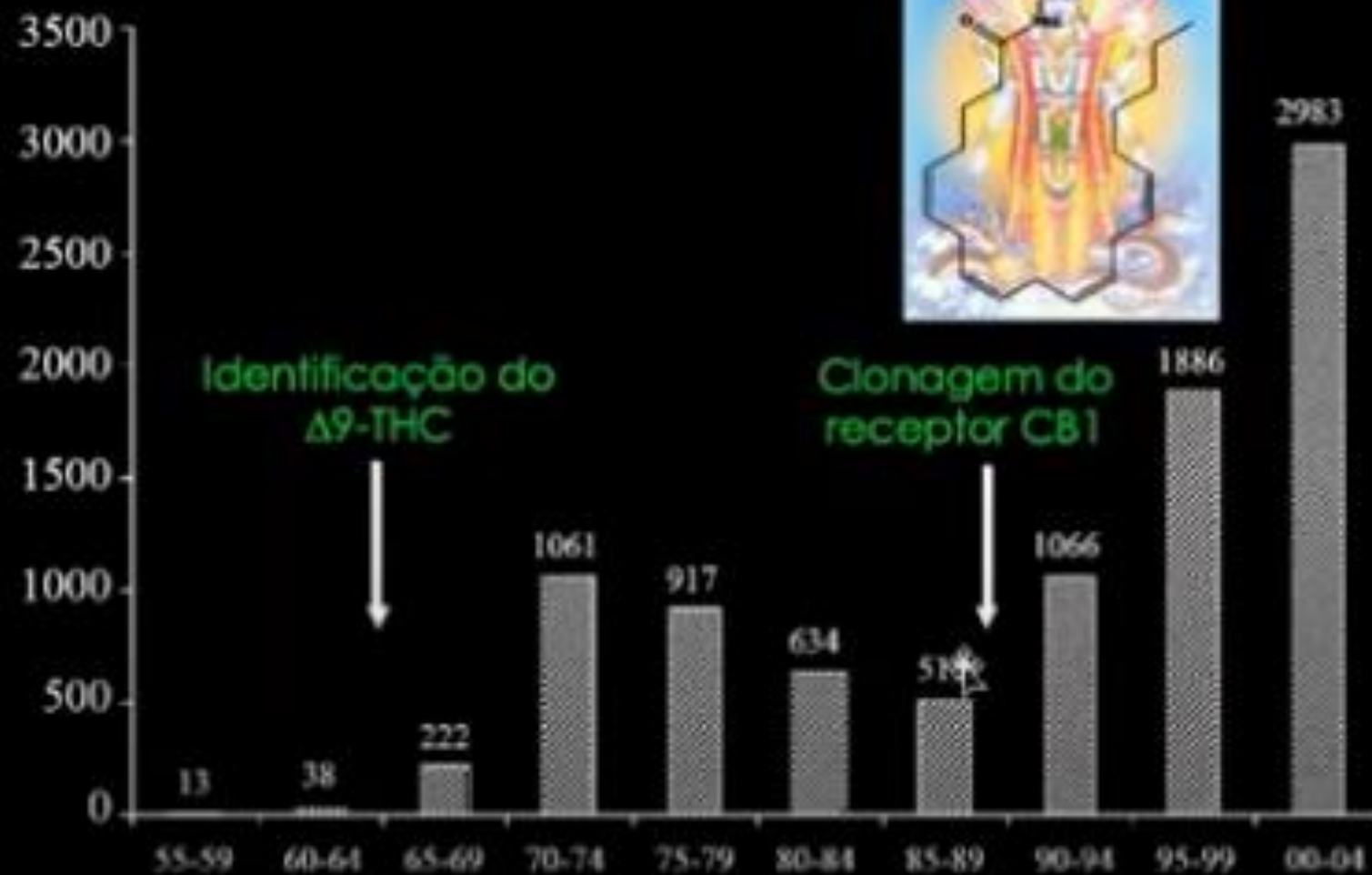


Fonte: National Geographic





Publicações com palavras-chave  
Cannabinoids/marijuana



Adaptado de Zuardi AW (2006) Rev Bras Psiquiatr. 28(2):153-7

# Non-psychootropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb

Angelo A. Izzo<sup>1,4</sup>, Francesca Borrelli<sup>1,4</sup>, Raffaele Capasso<sup>1,4</sup>, Vincenzo Di Marzo<sup>2,4</sup> and Raphael Mechoulam<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy

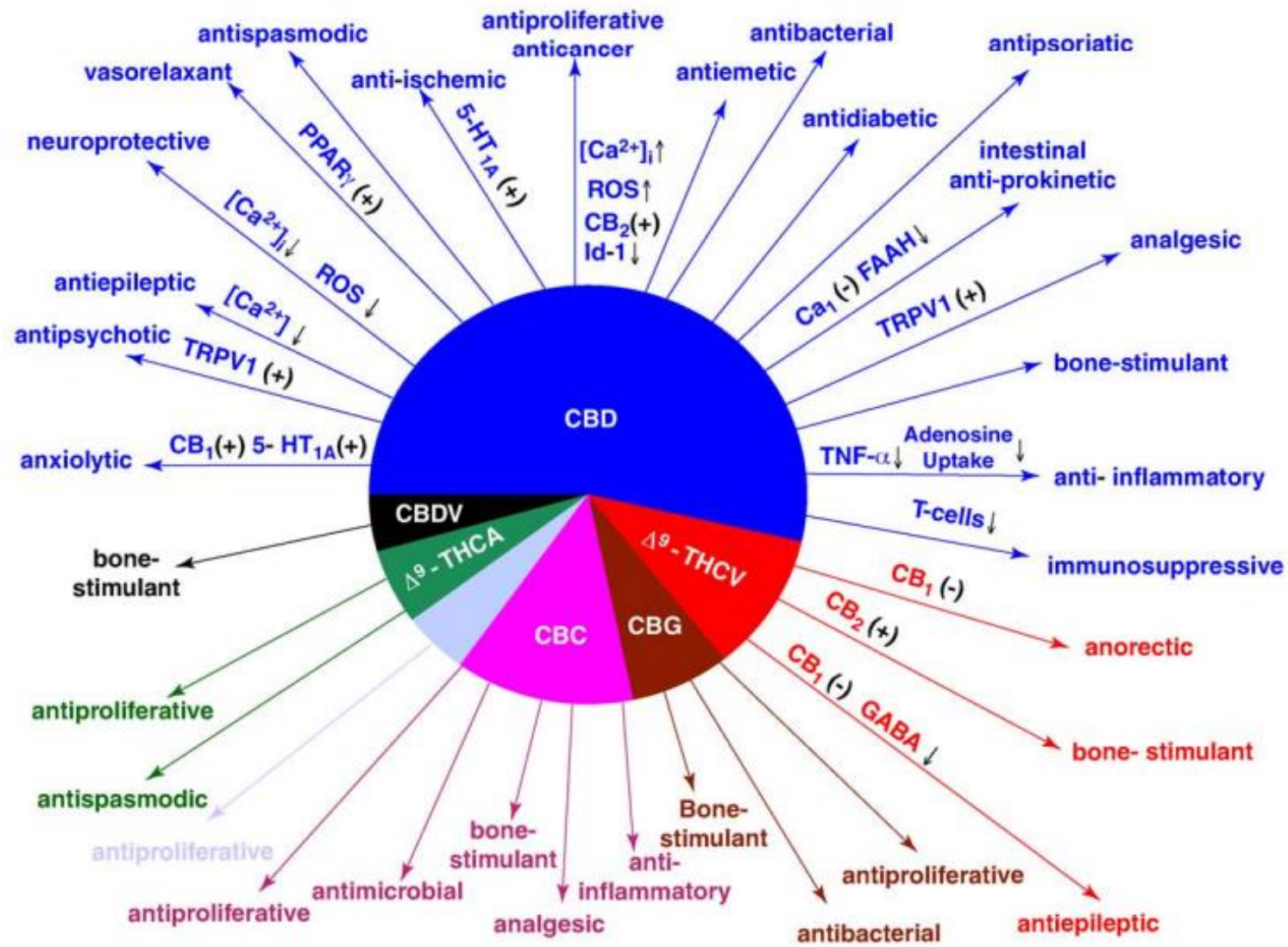
<sup>2</sup> Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy

<sup>3</sup> Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Hebrew University Medical Faculty, Jerusalem, Israel

<sup>4</sup> Endocannabinoid Research Group, Italy







TRENDS in Pharmacological Sciences



XIV Congresso Brasileiro de  
Farmácia Hospitalar

Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb Angelo A. Izzo<sup>1,4</sup>, Francesca Borrelli<sup>1,4</sup>, Raffaele Capasso<sup>1,4</sup>, Vincenzo Di Marzo<sup>2,4</sup> and Raphael Mechoulam<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy <sup>2</sup> Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy <sup>3</sup> Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Hebrew University Medical Faculty, Jerusalem, Israel <sup>4</sup> Endocannabinoid Research Group, Italy



Asthma  
—  
Catarrhos  
—  
Insomnia

**CIGARROS INDIOS,** Cannabis Indica

*De GRIMAULT e C<sup>ia</sup>*

A dificuldade em respirar, a roncadura, os flatos, a aspiração sibilante acabam quasi logo, produz-se uma expectoração abundantissima quasi sempre em pouco tempo, torna-se mais facil, a respiração, mais branda a tosse e um dormir reparatorio afasta todos os symptomas assustadores que se linham manifestado.

Convenção  
Internacional do  
Ópio (23/1/1912)



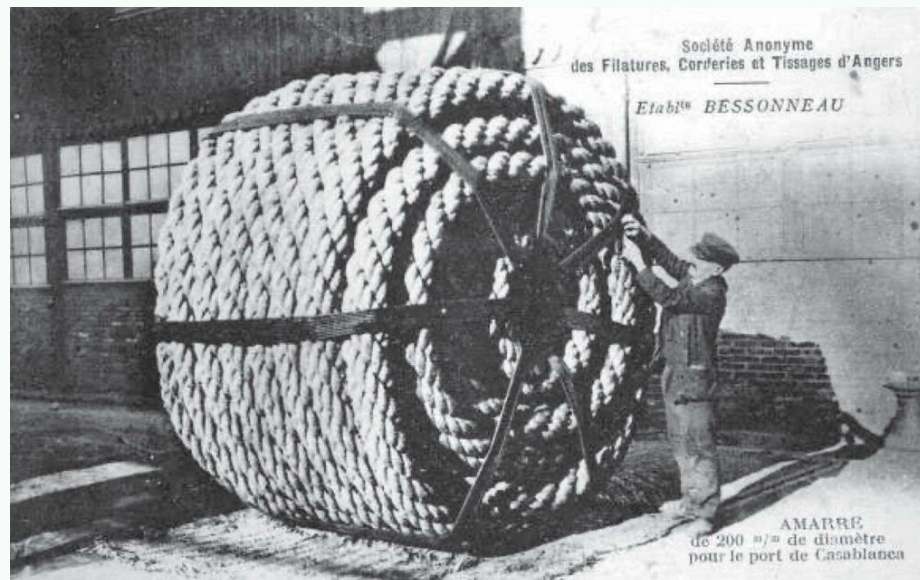
O uso de cânhamo indiano e a preparação de produtos derivados só pode ser autorizados para fins médicos e científicos. A resina crua (charas), no entanto, que é extraída dos exemplares femininos da *Cannabis sativa*, juntamente com as suas diversas preparações obtidas a partir dela (haxixe, chira, esrar, diamba, etc), as quais não são utilizadas para fins médicos e só é usada para fins prejudiciais, da mesma maneira como outros narcóticos, não podem ser produzidas, vendidas, comercializadas, etc, em qualquer hipótese.



# Porque a Cannabis foi proibida?



- Falso argumento de ser “porta de entrada” para outras drogas.
  - Marginalização.
  - Pressão dos Oligopólios.
    - Lei Seca (EUA).
    - Imposto da maconha.
      - DEA
  - Brasil (escravidão, “ópio dos pobres”).



# MACONHA

## A PLANTA DO DIABO

Texto de LUIZ ALÍPIO DE BARROS  
Fotos de JOSÉ MEDEIROS

*A história que vamos contar aqui é uma história de espantar. Uma história triste, cruel, verdadeira e trágica. Uma história que contaremos cradamente, sem ligar para estilo literário ou frases bonitas e certas. Ela deve ser contada sem artificios, mas com veracidade, e deve ser repetida por todas as bocas, passando adiante, levada a todas as cantos do Brasil, de norte a sul, de leste a oeste. Uma catástrofe se anuncia para este Brasil tão sofrido e cheio de defeitos. Esta catástrofe precisa ser evitada. Não é uma história nova, não é um caso ou problema nascido ontem. O problema é velho, tem muitas anos de existência e já foi atacado, às vezes mais, às vezes menos violentamente. Mas o problema agora está tomando forma assustadora; impulsionado por forças poderosas o problema, até agora sem maior amplitude, pretende tornar-se de âmbito nacional se não se reagir duramente, se não se reagir violentamente, atacando-o por todos os meios possíveis. É imperioso resolvê-lo o mais rápido possível; para o bem desta terra ele deve ser extinto. Vamos contar aqui uma história trágica. Vamos contar o drama da maconha.*

**UM FARRAPO HUMANO** este nordestino que outrora foi forte. Agora, olhos injetados, expressão trágica, este homem se arrasta tristemente pelas ruas da sua cidadezinha. Quase não fala, não trabalha, não tem coragem para nada. Apenas o vício o movimenta, e ele deploravelmente se enterra nos cigarros de maconha.



“[...] o ato de fumar maconha é uma espécie de vingança de negros selvagens contra brancos civilizados, que os haviam escravizado” – Dr. Rodrigues Dória em carta ao Congresso Científico Pan-Americano em 1915.

“A maconha é mais perigosa que o ópio.” – Dr. Pernambuco Filho na II Conferência Internacional do Ópio em 1924.





SANJAY GUPTA MD

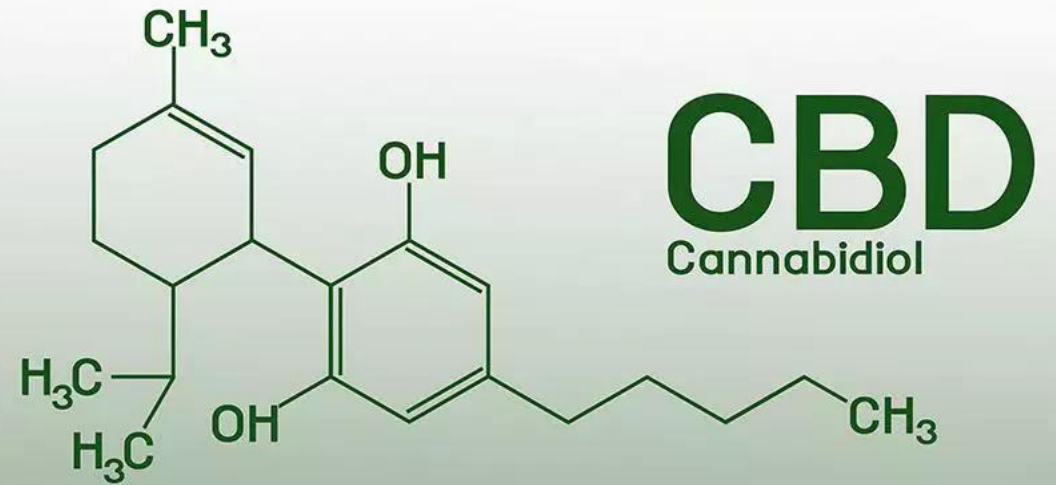
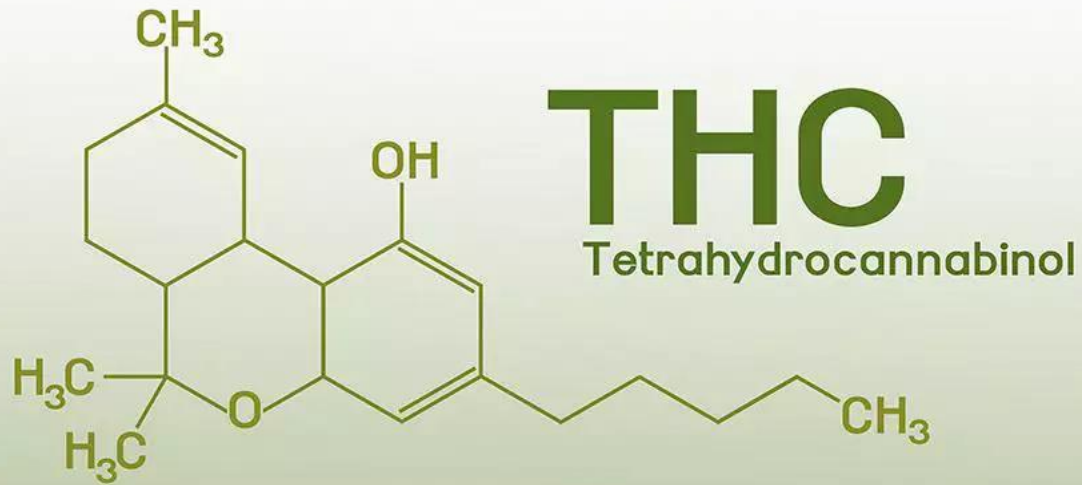
**@RELIABLESOURCES**

# HOW THE MEDIA HAS CHANGED PERCEPTIONS OF MARIJUANA

**VIDEOS** Sanjay Gupta | on Twitter: @drsanjaygupta



8:57 AM PT 



autismo infantil,  
carcinoma, distonia,  
dor crônica,  
depressão,  
encefalopatia,  
epilepsia, esclerose,  
esquizofrenia,  
fibromialgia, paralisia  
cerebral, Parkinson,  
retardo mental e  
transtorno de  
desenvolvimento...

**= 500  
substâncias**

# Componentes

## Cannabis sativa L. – 1753 – Carl Linnaeus

- Aproximadamente 140 CBD
- THC
- THCA – ação neuroprotetora
- CBDA – ácido canabidiólico
- Canabicromeno (CBC) – fungicida, bactericida;
- Tetrahydrocannabidivarina (THCV) : antiobesidade, uso em DM





### Toxicology Letters

Volume 214, Issue 3, 15 November 2012, Pages 314-319



## Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration

[Shuso Takeda](#)<sup>a</sup>, [Shunsuke Okajima](#)<sup>a</sup>, [Hiroko Miyoshi](#)<sup>a</sup>, [Kazutaka Yoshida](#)<sup>a</sup>,  
[Yoshiko Okamoto](#)<sup>a</sup>, [Tomoko Okada](#)<sup>b</sup>, [Toshiaki Amamoto](#)<sup>c</sup>, [Kazuhiro Watanabe](#)<sup>d</sup>,  
[Curtis J. Omiecinski](#)<sup>e</sup>, [Hironori Aramaki](#)<sup>a</sup>  





## CANNABIS

- *Cannabis sativa L.* is a plant that contains over 80 different naturally occurring compounds called “cannabinoids”
- Two well-known cannabinoids:
  - **Cannabidiol (CBD)**
  - **Tetrahydrocannabinol (THC)**
- Plants are grown to produce varying concentrations of cannabinoids – **THC** or **CBD**
- These plant variations are called cultivars

### Cannabis-derived compounds

- Compounds occurring naturally in the plant – like **CBD** and **THC**
- These compounds are extracted directly from the plant
- Can be used to manufacture drug products
- Example: highly-purified CBD extracted from the plant

### Cannabis-related compounds

- These synthetic compounds are created in a laboratory
- Can be used to manufacture drug products
- Some synthetic compounds may also occur naturally in the plant and some may not
- Examples: synthetically-derived dronabinol (also naturally occurring) and nabilone (not naturally occurring)





# Evidências científicas

# *Efeitos analgésicos*

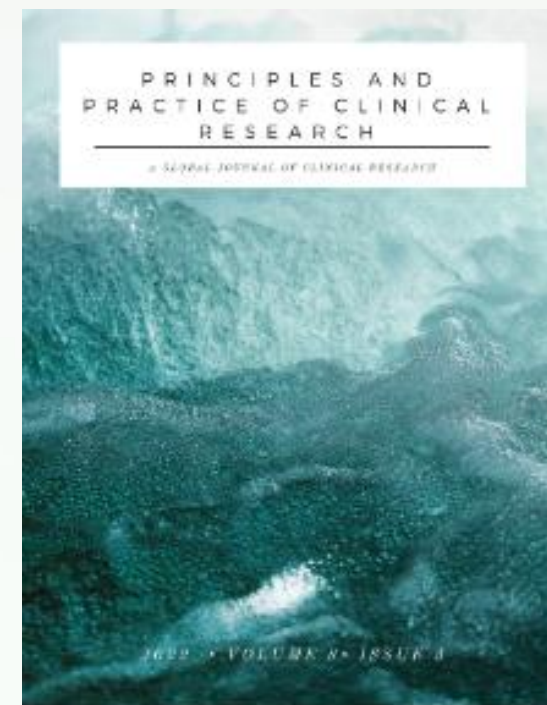
## **Why Athletes Are Ditching Ibuprofen for CBD**

Marijuana has long been considered an alternative pain medication, with THC, the principle psychoactive compound in the plant, getting most of the attention. CBD is another active component and could offer some of the same medical benefits (anti-inflammatory, anti-anxiety, analgesic), but without the side effect of getting high. CBD interacts with serotonin and vanilloid receptors in the brain, which affect mood and the perception of pain. It also has antioxidant properties. The World Anti-Doping Agency (WADA) removed CBD from its list of banned substances in January, which prompted many professional athletes, including ultrarunner Avery Collins and mountain biker Teal Stetson-Lee, to eschew ibuprofen for CBD. Some believe it's a safer alternative to drugstore pain relievers and anti-inflammatories.



# Efficacy of Cannabidiol Versus Ibuprofen in the Relief of Menstrual Pain in Females Living with Primary Dysmenorrhea

**Introduction:** Pain is the cardinal symptom in women living with primary dysmenorrhea (PDM), resulting in a relentless negative effect on their quality of life. Women with PDM have higher levels of prostaglandin in their endometrial fluid, which correlates with the degree of pain. The standard of care treatment for pain associated with PDM starts with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that block prostaglandin-triggering enzymes. Although NSAIDs present as a feasible option, they are also associated with a significant risk of side effects. Around 20 to 25% of patients will experience pain refractory to NSAIDs and will then seek alternative therapies. Cannabidiol (CBD) is a well-tolerated potential therapy for several chronic diseases, including pain, and acts by blocking prostaglandin-triggering enzymes, similarly to NSAIDs. The safety of CBD is well established, with the advantage of it acting via central and peripheral mechanisms. To date, no previous trials assessing CBD alone for dysmenorrhea have been conducted.



**Published: Dec 21, 2022**



XIV Congresso Brasileiro de  
**Farmácia Hospitalar**

# Estabilizador do Humor

 **BMC** Part of Springer Nature

 **Journal of Cannabis Research**

Review | [Open Access](#) | [Published: 02 January 2020](#)

## The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review

[Rabia Khan](#), [Sadiq Naveed](#) , [Nadeem Mian](#), [Ania Fida](#), [Muhammad Abdur Raafey](#) & [Kapil Kiran Aedma](#)

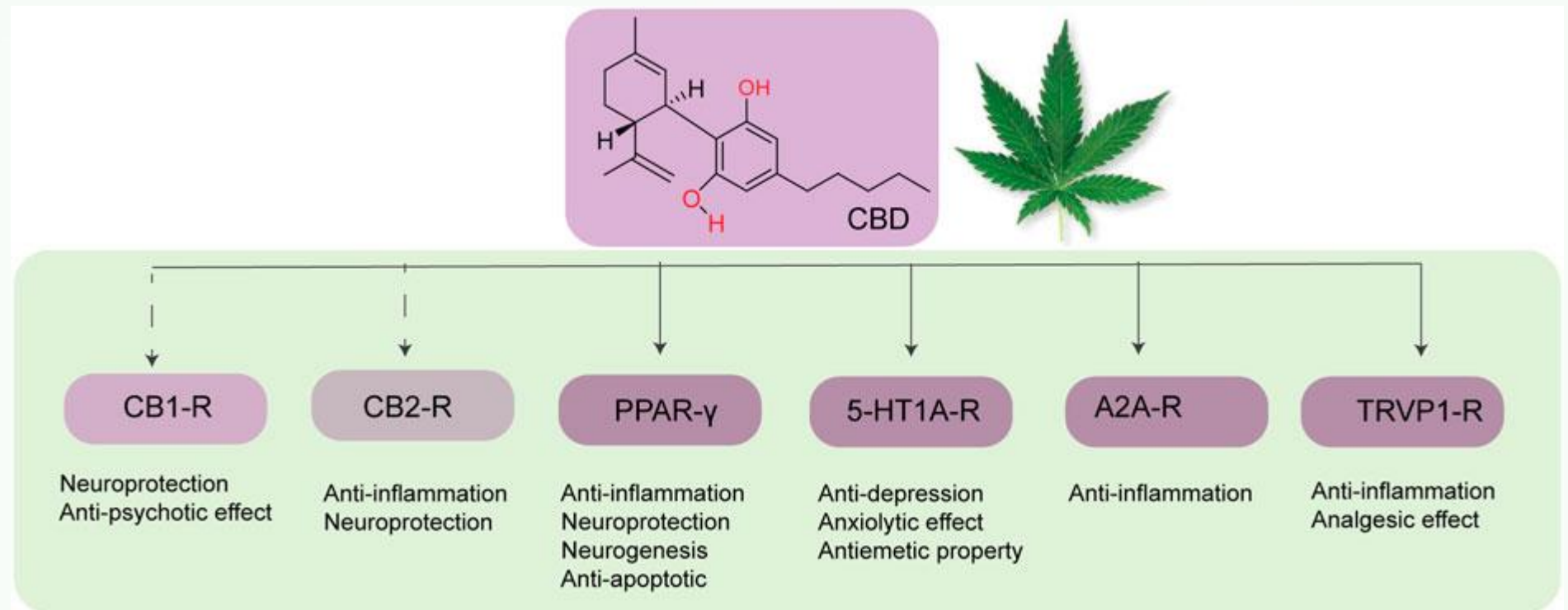
[Journal of Cannabis Research](#) **2**, Article number: 2 (2020) | [Cite this article](#)

**40k** Accesses | **35** Citations | **150** Altmetric | [Metrics](#)

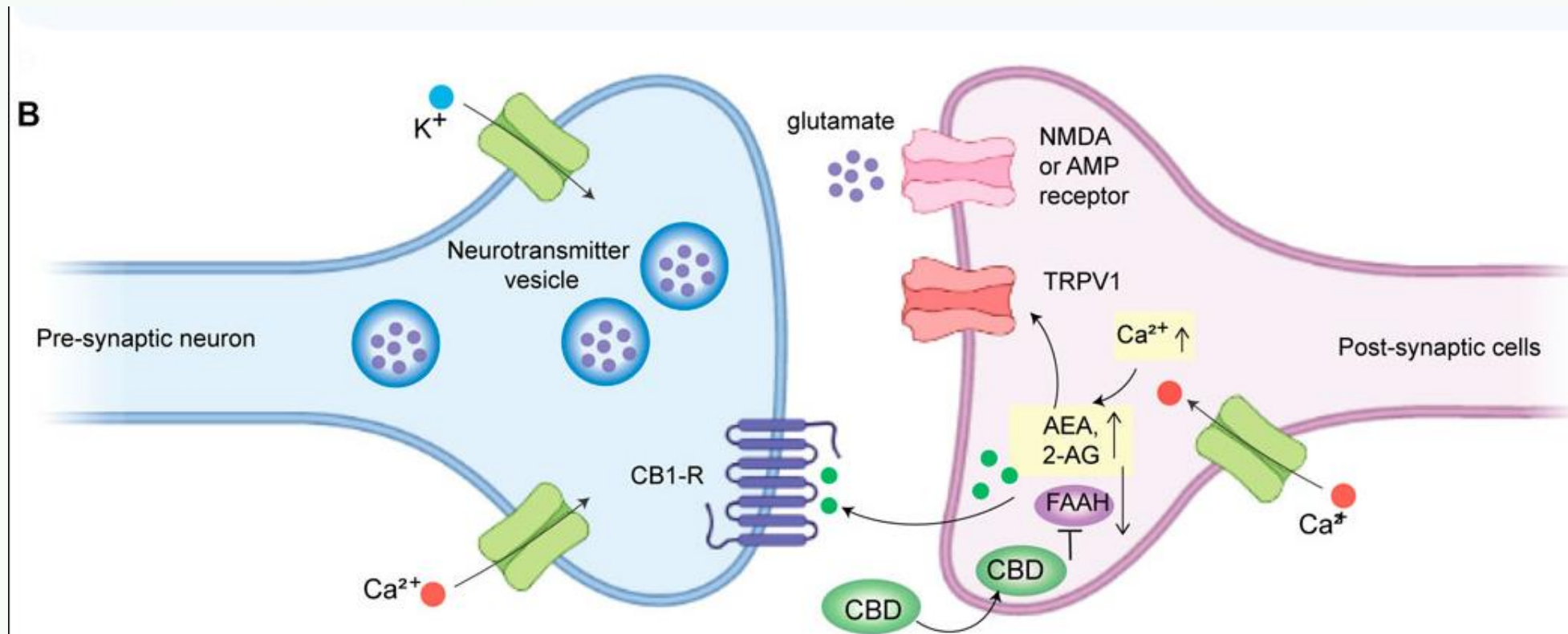


**XIV Congresso Brasileiro de  
Farmácia Hospitalar**

# Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review.



# Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review.





| Model of PD   | Disease model                                  | CBD dose and way of administration | Frequency of dosing | Major findings   | Ref.                         |
|---|--|------------------------------------|---------------------|--|------------------------------|
| SH-SY5Y and PC12 cells                                      | MPP(+)-induced PD                              | —                                  | —                   | Enhanced cell viability, differentiation, and the expression of synaptic and axonal proteins   | Santos et al. (2015)         |
| SH-SY5Y cells   | MPP(+)-induced PD                              | —                                  | —                   | Neuroprotective effect <i>via</i> activation of ERK and AKT/mTOR pathways<br><br>CB2 and TRVP1 receptors as the molecular target of CBD  | Gugliandolo et al. (2020)    |
| Male Sprague–Dawley rats (>8 weeks)                         | 8 µg of 6-HDA injected in the medial forebrain | 3 mg/KgBW, i.p                     | Daily, for 2 weeks  | Rescue the dopamine contents and a tyrosine hydroxylase activity in the substantia nigra   | Lastres-Becker et al. (2005) |
| Male Sprague–Dawley rats                                    | 20 µg of 6-HDA injected in the right striatum  | 10 mg/kg, i.p                      | Daily, for 4 weeks  | Improved motor performance <i>via</i> activation of astrocytic transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and enhanced expression of the endogenous neuroprotective response of ciliary neurotrophic factor (CNTF) | Giuliano et al. (2021)       |
| PD patients (n = 7) without comorbid psychiatric conditions | —  | 300 mg/day, oral                   | Daily, for 6 weeks  | Improved quality of life   | Chagas et al. (2014)         |
| PD patients (n = 4)   | —  | 75 mg/day, oral                    | Daily, for 6 weeks  | Improved REM sleep behavior disorder (RBD)   | Chagas et al. (2014)         |
| Six PD patients (four men and two women)                    | —  | 150 mg/day, oral                   | Daily, for 4 weeks  | Relieved psychotic symptoms in PD patients without any adverse side effects  | Zuardi et al. (2009)         |



| Animal model of AD                         | AD pathogenesis   | CBD dose and way of administration                         | Frequency of dosing  | Major findings   | Ref.                          |
|--|---|--|--|--|-------------------------------|
| 3–5-month-old C57BL/6J mice                | Implantation of 10 ng of A $\beta$ (1–42) into the right dorsal hippocampus | 2.5 or 10 mg kg <sup>-1</sup> , i.p.                       | Daily, 7 consecutive days, dosing started at day 3 post inoculation                  | Suppression of neuroinflammation <i>via</i> reducing glial fibrillary acidic protein (GFAP) mRNA, iNOS, and IL-1 $\beta$ protein expression                        | Esposito et al. (2007)        |
| Adult male Sprague–Dawley rats (300–350 g) | Intrahippocampal injection of 30 ng fibrillar A $\beta$ (1–42) peptide      | i.p., 10 mg/kg   | Daily, 15 consecutive days   | Restoration of hippocampal neurogenesis <i>via</i> activating the PPAR $\gamma$ axis   | Esposito et al. (2011)        |
| C57/Bl6 mice, 3 months old                 | Intraventricular injection of 2.5 $\mu$ g of fibrillar A $\beta$            | i.p., 20 mg/kg   | Daily for first 7 days, alternate days following 15 days, treatment started at Day 1 | Promotes microglial cell migration, prevention of A $\beta$ -induced cognitive deficit as determined by in the Morris water maze behavioral study                  | Martin-Moreno et al. (2011)   |
| APPxPS1 mice, 6 months old male            | Genetically modified  | i.p., 20 mg/kg   | Daily, 3 weeks   | Rescue of social recognition and object recognition deficits   | Cheng et al. (2014)           |
| APPxPS1 mice, 2.5 months old               | Genetically modified  | Oral, 20 mg/kg   | 8 months   | Rescue of social recognition and object recognition deficits   | Cheng and Spiro et al. (2014) |
| APPxPS1 mice, 12 months old                | Genetically modified  | i.p., 50 mg/kg   | Daily, 3 weeks   | On social recognition memory and spatial learning deficits, moderate brain region-specific reductions in insoluble A $\beta$ 40 levels                             | Watt et al. (2020)            |
| APPxPS1 mice                               | Genetically modified  | CBD-rich cannabis extract (at a dose of 0.75 mg/kg of CBD) | —  | Preservation of memory, reduced astrogliosis, microgliosis, and inflammatory-related molecules in treated mice, THC + CBD exhibits better than individual          | Aso et al. (2015)             |
| 12-month-old APPxPS1 female mice           | Genetically modified  | i.p., 5 mg/kg CBD  | Daily, 3 weeks   | Reverses object recognition memory deficits  | Coles et al. (2020)           |
| 5xFAD mice                                 | Genetically modified  | —  | —  | Interleukin (IL)-33 and triggering receptor expressed on myeloid cell 2 (TREM2) which reduces cognitive decline  | Khodadadi et al. (2021)       |
| Male 6-month-old APP/PS1 mice              | Genetically modified  | i.p. with 5 mg/kg BW of CBD                                | Daily for 30 days  | RNaseq with hippocampus of six-month-old APP/PS1 mice<br>Reduction of A $\beta$ plaques, markedly enhanced mitochondrial autophagy observed in hippocampal neurons | Hao and Feng (2021)           |
| Male Wistar rat                            | Streptozotocin (STZ)-induced AD model                                       | i.p. treatment of CBD (20 mg/kg BW)                        | —  | Enhances the brain glucose metabolism  | de Paula Faria et al. (2022)  |
| 4-month-old TAU58/2 male mice              | Genetically modified (tauopathy model)                                      | 50 mg/kg CBD i.p. administration                           | 3 weeks  | Did not affect behavioral changes  | Watt, et al. (2020)           |
| 14-month-old TAU58/2 female mice           | Genetically modified (tauopathy model)                                      | 100 mg/kg CBD i.p. administration                          | 3 weeks  | Improving spatial memory along with reducing anxiety-like behaviors and contextual fear-associated freezing  | Kreilaus et al. (2022)        |



# Table 1 Studies of CBD use in the treatment of schizophrenia and psychosis in Parkinson's disease and levels of evidence (1 to 5)\*

From: [The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review](#)

| Author              | Diagnosis     | Pharmacological agent | Study design | Strength of evidence* | Group (n)                    | Duration | Age range (years) | Dose range (mg)   | Scales to measure the clinical outcome         | Clinical outcome   | Common side effects   | Reference number |
|---------------------|---------------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------------------------|----------|-------------------|---|--|--|---|------------------|
| Leweke et al., 2012 | Schizophrenia | CBD                   | RCT          | Level 2               | CBD = 20<br>Amisulpride = 19 | 4 weeks  | 18–50             | - Participants were started on 200 mg/day of CBD or amisulpride<br>- The dose was increased by 200 mg/day in the 1st week.<br>- The total dose was 200 mg four times daily (800 mg/day) | BPRS, PANSS, EPS, serum prolactin, body weight | - Patients in both groups reported a comparable improvement in PANSS and BPRS (1.0, 95% confidence interval 12.6 to 14.6, $P = 0.884$ .<br>- CBD inhibited FAAH activity and increased intrinsic anandamide signaling, resulting in antipsychotic properties. There was a statistically significant association between higher anandamide levels and decrease in psychotic symptoms in patients treated with cannabidiol ( $P = .0012$ ) | Treatment with CBD was associated with lower risk of EPS, less weight gain, and a lower increase in prolactin level - a predictor of galactorrhea and sexual dysfunction. | 9                |

The background features a network of white nodes connected by thin lines, set against a gradient from dark orange at the top to light yellow at the bottom. A solid green rectangular box is centered horizontally and vertically, containing the text.

# Monitoramento

**Da planta para a pílula?**  
**Dedaleira----- Digoxina**  
**Vinca-----Vincristina, Vimblastina**  
**Ópio-----Papoula**



*Monitoramento: suporte da agência regulatória.*

*Quais as necessidades?*

- 1- Fornecer informações sobre o processo necessário para conduzir pesquisa clínicas usando Cannabis.
- 2- Fornecer informações sobre requisitos específicos necessários para desenvolver um medicamento humano derivado de Cannabis.
- 3- Fornecer suporte específico para investigadores interessados em realizar pesquisas clínicas usando Cannabis e seus constituintes como parte do processo de investigação de novas drogas.



## Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates

Jakob Manthey   • [Tom P Freeman](#) • [Carolin Kilian](#) • [Hugo López-Pelayo](#) • [Jürgen Rehm](#)

Open Access • Published: September 23, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100227>

Este estudo teve como objetivo descrever as tendências dos principais indicadores de saúde pública na União Europeia (27 estados membros + Reino Unido, Noruega e Turquia) para o período de 2010 a 2019, suas implicações na saúde pública e identificar as etapas necessárias para melhorar a prática atual no monitoramento do uso e danos da cannabis na Europa.

Review > Ther Drug Monit. 2020 Feb;42(1):98-101. doi: 10.1097/FTD.0000000000000698.

## Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacovigilance to Overcome Some of the Challenges of Developing Medicinal Cannabis from Botanical Origins

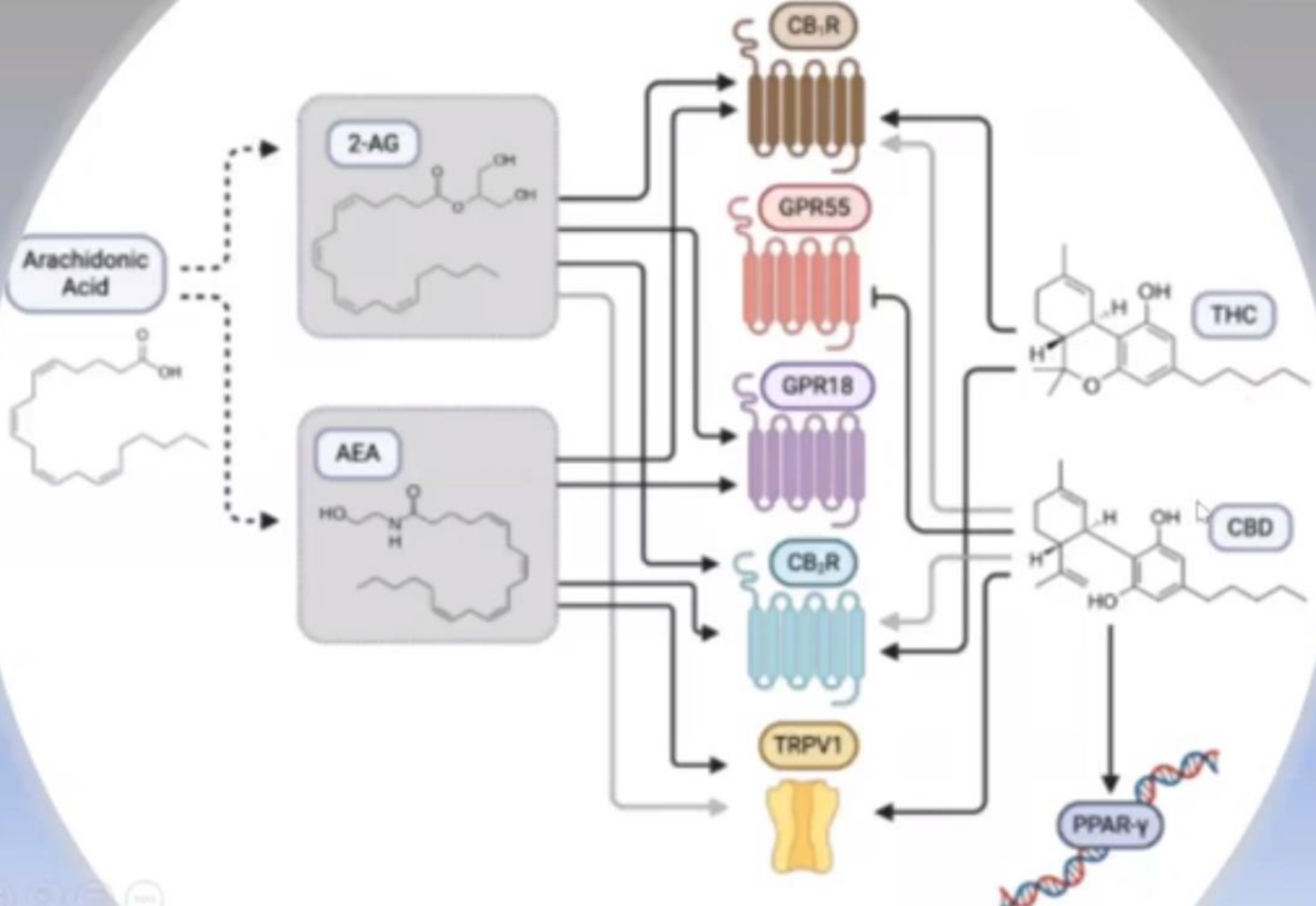
Laura M Dryburgh<sup>1 2</sup>, Jennifer H Martin<sup>1 2 3</sup>



**Cannabis is a nebulous term afforded to a spectrum of cannabinoid-containing products...**







# Posologia e Vias de Administração



**Absorção** ↑ em estado alimentado - gorduras

**Metabolização** extensivamente hepática (CYP3A4 e CYP2C19)

**Excreção** via fezes e urina

**VD** aprox. 32L/kg

CBD pode se acumular em tecidos adiposos (↑ lipofilia)

**Revisão Sistemática (2019):**

Ampla faixa de dosagem ativa de canabidiol

(<1 a 50 mg/kg/d) em uma variedade de condições médicas



**Table 2**

Administration factors in cannabis delivery methods.

| Issue        | Smoking/vaporisation  | Oral   | Oromucosal   | Topical   |
|--------------|---|--|--|---|
| Onset (min)  | 5-10  | 60-180   | 15-45  | Variable  |
| Duration (h) | 2-4   | 6-8  | 6-8  | Variable  |
| Pro          | Rapid action, advantage for acute or episodic symptoms (nausea/pain)      | Less odor, convenient and discrete, advantage for chronic disease/symptoms | Pharmaceutical form (nabiximols) available, with documented efficacy and safety. | Less systemic effect, good for localised symptoms |
| Con          | Dexterity required, vaporisers may be expensive, and not all are portable | Titration challenges due to delayed onset                                  | Expensive, spotty availability   | Only local effects                                |

MacCallum, Caroline A.; Russo, Ethan B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*





## A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans

Sophie A. Miller<sup>1\*</sup>, Nicola L. Stone<sup>1</sup>, Andrew S. Yates<sup>1</sup> and Sachin E. O'Sullivan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Medical Science and Dentistry City Medical, School of Medicine, University of Nottingham, Royal Derby Hospital, Derby, United Kingdom, <sup>2</sup>Amid-Ohio Research, San Diego, CA, United States

**Background:** Cannabidiol is being pursued as a therapeutic treatment for multiple conditions, usually by oral delivery. Animal studies suggest oral bioavailability is low, but literature in humans is not sufficient. The aim of this review was to collate published data in this area.

**Methods:** A systematic search of PubMed and EMBASE (including MEDLINE) was conducted to retrieve all articles reporting pharmacokinetic data of CBD in humans.

**Results:** Of 792 articles retrieved, 24 included pharmacokinetic parameters in humans. The half-life of cannabidiol was reported between 1.4 and 10.9h after oromucosal spray, 2–5 days after chronic oral administration, 24h after i.v., and 31h after smoking. Bioavailability following smoking was 31% however no other studies attempted to report the absolute bioavailability of CBD following other routes in humans, despite i.v. formulations being available. The area under the curve and  $C_{max}$  increase in dose-dependent manners and are reached quicker following smoking/inhalation compared to oral/oromucosal routes.  $C_{max}$  is increased during fed states and in lipid formulations.  $T_{max}$  is reached between 0 and 4h.

**Conclusions:** This review highlights the paucity in data and some discrepancy in the pharmacokinetics of cannabidiol, despite its widespread use in humans. Analysis and understanding of properties such as bioavailability and half-life is critical to future development of an efficacious oral route and other routes to cannabidiol and broader distribution to areas of need.

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Thomas G. Theodorakis, Cancer Institute  
NIH, Bethesda

#### Reviewed by:

Clayton M. Lewis, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio  
Phar. Sciences Center, Campbell University, United States

#### \*Correspondence:

Sophie A. Miller, sophie.a.miller@nottingham.ac.uk

**Meia-vida entre** 1,4 - 10,9h após spray oromucosa,  
2 - 5 dias após adm. oral crônica,  
24h após adm. i.v.,  
31h após vaporizar.

**Biodisponibilidade** 31% ao fumar e 6% via oral devido ao significativo metabolismo da primeira passagem.

**AUC e  $C_{max}$**  aumentam de forma dose-dependente e são alcançados mais rapidamente após a inalação/vaporização em comparação com as rotas orais/oromucosa.

**$C_{max}$**  é aumentado durante estados alimentados e em formulações lipídicas e  **$T_{max}$**  é alcançado entre 0 e 4h.

Dos 792 artigos, apenas 24  
incluíram parâmetros  
farmacocinéticos em humanos.



# START LOW AND GO SLOW

Received 7 February 2019 | Revised 7 June 2019 | Accepted 30 June 2019

DOI: 10.1111/bcp.14038

## SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS



## A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations

S.A. Millar<sup>1</sup> | N.L. Stone<sup>1</sup> | Z.D. Bellman<sup>1</sup> | A.S. Yates<sup>2</sup> | T.J. England<sup>1</sup> | S.E. O'Sullivan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Sciences and Graduate Entry Medicine, School of Medicine, University of Nottingham, Royal Derby Hospital, Derby, UK

**AIMS:** Cannabidiol (CBD) is a cannabis-derived medicinal product with potential application in a wide variety of contexts; however, its effective dose in different disease states remains unclear. This review aimed to investigate what doses have



Content lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

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



### Review Article

## Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

Caroline A. MacCallum<sup>1\*</sup>, Ethan B. Russo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of West Ontario, St. Catharines, Canada

<sup>2</sup>International Cannabis and Cannabinoid Institute, Piquette, North Carolina

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Cannabis  
Cannabidiol  
Marijuana  
Drug abuse  
Psychopharmacology  
Adverse events

### ABSTRACT

Cannabis has been employed medicinally throughout history, but its recent legal prohibition, biochemical complexity and variability, quality control issues, previous dearth of appropriately powered randomized controlled trials, and lack of previous education have conspired to leave clinicians in the dark as to how to achieve positive patient outcomes. With the advent of pharmaceutical cannabis-based medicines (Sativex for Spasmodic and Spasticity), and liberalization of access to certain nations, the ignorance of cannabis pharmacology and therapeutics has become untenable. In this article, the authors reviewed in-depth scientific data on cannabis pharmacology related to tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) et al., methods of administration (smoking, vaporization, oral), and dosing recommendations. Adverse events of cannabis medicine pertain primarily to THC, whose total daily dose equivalent should generally be limited to 50 mg/day or less, preferably in conjunction with CBD, to avoid psychomotor impairment and development of tolerance. CBD, in contrast to THC, is low potent, and may require much higher doses for its subjective benefits on pain, inflammation, and at treatment of THC-associated anxiety and neurosis. **How to cite this article:** MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;00(00):000–000. <https://doi.org/10.1111/bcp.14038>

# *Efeito “Entourage”*

CBA

CBN

CBC

CBD

THC

Flavonoides

Terpenos



- Existem muitos métodos validados para monitoramento de substâncias Canabinóides: Plasma, Urina, fio de cabelo.
- Espectrometria de massa: analitos THC, CBD, 11-nor-Delta<sup>9</sup>THC.
- Parâmetros farmacocinéticos variam consideravelmente: produto, formulação, via de administração.
- Canabinóides se distribuem rapidamente para Pulmão, Coração, Cérebro e Fígado.
- Uso crônico: acúmulo em tecido adiposo.
- Redistribuição no plasma ocorrendo com perda de peso ou mudança na dose. Esta redistribuição no uso crônico afeta a interpretação dos dados de concentração.

Dryburgh LM, Martin JH. Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacovigilance to Overcome Some of the Challenges of Developing Medicinal Cannabis from Botanical Origins. *Ther Drug Monit.* 2020 Feb;42(1):98-101. doi: 10.1097/FTD.0000000000000698. PMID: 31479044.



# Farmacovigilância

O monitoramento pós-comercialização desempenhará um papel importante no desenvolvimento contínuo; dada a atual escassez de dados pré-clínicos e clínicos, este orientará o uso de produtos medicinais de cannabis.

Alguns eventos adversos ocorridos no curto e imediato prazo têm sido caracterizado; no entanto, uma revisão sistemática de 2015 por Whiting et al. identificou que o perfil de risco de longo prazo da cannabis permanece não quantificado.





# Farmacovigilância

Particularmente preocupante é o risco de contaminantes abióticos e bióticos, especialmente para produtos à base de plantas. Está em andamento uma avaliação longitudinal de pacientes prescritos com cannabis medicinal, bem como a verificação de eventos adversos, que deve facilitar a melhor caracterização e quantificação do mais amplo perfil de toxicidade.



# Farmacoepidemiologia

**Pertinentemente, o risco de overdose ou morte após a exposição à cannabis provavelmente será menor da cannabis do que dos opioides, embora o uso oral tenha sido amplamente difundido (com um tempo mais lento para efeito) e medicamentos concomitantes são consumidos, o risco pode mudar.**



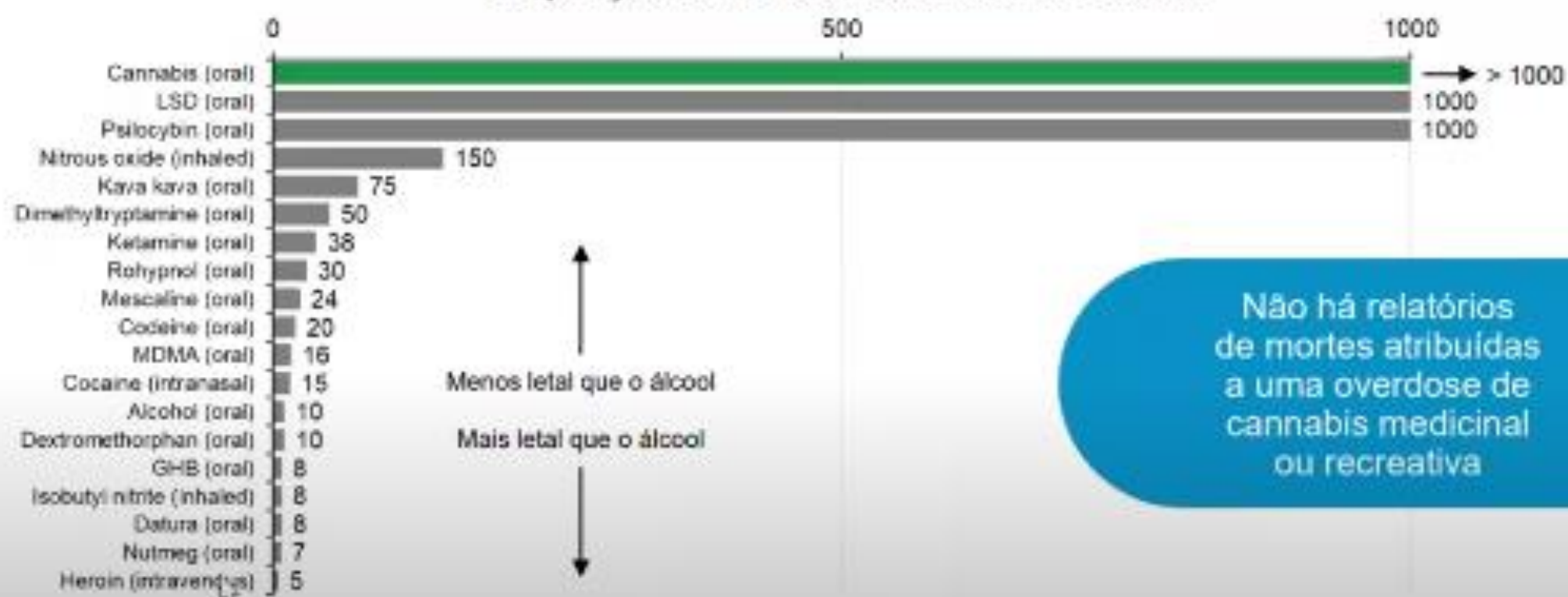
# Farmacoepidemiologia

**Menor risco de overdose ou morte por cannabis, em comparação com os opioides ;  
A insidiosidade da crise dos opioides e o papel que os prescritores desempenharam em sua gênese destacam a necessidade de estudos de pós-comercialização, farmacovigilância e particularmente estudos farmacoepidemiológicos para os compostos sujeito a abuso e dependência.**



# Segurança

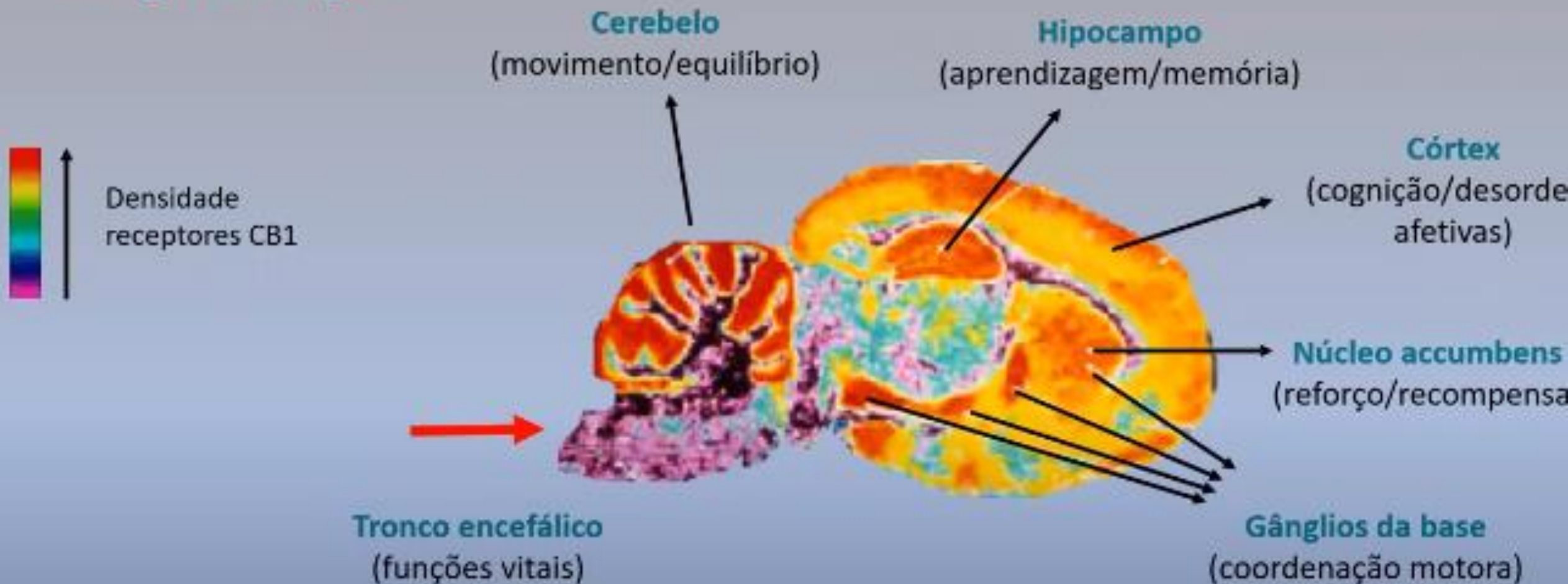
Proporção entre dose fatal e dose efetiva



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



# Segurança





**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019**

**(Publicada no DOU nº 239, de 11 de dezembro de 2019)**

Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências.

# ANVISA – MONITORAMENTO

Art. 57. Aplicam-se aos produtos de Cannabis todas as normativas relacionadas às ações de monitoramento aplicáveis a medicamentos.

Art. 58. Os profissionais legalmente habilitados à prescrição, demais profissionais de saúde e as empresas responsáveis pela autorização deverão notificar os eventos adversos referentes à utilização de produtos de Cannabis, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013, ou suas atualizações.

# ANVISA – MONITORAMENTO

Art. 59. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve executar as ações de pós-comercialização dos produtos de Cannabis, que permitam a adoção, quando necessário, de medidas relativas aos produtos sob sua responsabilidade.

Art. 60. A empresa detentora da Autorização Sanitária e o fabricante devem apresentar toda e qualquer informação solicitada, para fins de vigilância de pós-comercialização dos produtos de Cannabis, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária.

Art. 61. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve possuir banco de dados para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos e de desvios de qualidade recebidas.

§ 1º A empresa detentora da Autorização Sanitária deverá elaborar, anualmente, Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco para o produto de Cannabis.

§ 2º O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco poderá ser solicitado pela Anvisa, a qualquer momento, a fim de avaliar os benefícios dos produtos de Cannabis em relação aos riscos.

Art. 62. Devem ser comunicadas à Anvisa quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança de produtos de Cannabis.





# ANVISA – MONITORAMENTO

Art. 71. A comprovação ou evidência de que determinado produto de Cannabis é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos na regulamentação sanitária implica na exigência de modificação do produto, no cancelamento da Autorização Sanitária e/ou no seu recolhimento pela empresa responsável em todo o território nacional e demais penalidades nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 e suas atualizações, sem prejuízo de outras penalidades previstas em Lei.

# Anvisa esclarece: produto de cannabis não pode ser vendido por delivery

Os produtos derivados de cannabis devem ser vendidos exclusivamente por farmácias ou drogarias, por farmacêutico e mediante a apresentação de Notificação de Receita específica.

Publicado em 23/09/2022 20h40

Compartilhe:



# Em debate...

- ANVISA trabalha com 3 possibilidades regulatórias: importação excepcional de produtos derivados de Cannabis por PF; autorização sanitária de produto Cannabis e o registro como medicamento.
- PL 89/2023 que institui a Política nacional de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado de vegetal à base de Canabidiol (Paulo Paim-senador).
- PL 4776/2019 – uso da planta para fins medicinais, além da produção controle, fiscalização, prescrição, dispensação e importação de medicamentos (Flávio Arns-senador).
- Não se debate o uso adulto.
- Brasil: 1 medicamento específico e mais de 26 produtos derivados da Cannabis
- Desde 2015 mais de 180 mil processos de PF já autorizados.



*Sumarizando...*

**Desafios:**  
Regulamentação  
Preconceito  
Custos elevados  
Falta de investimento  
Escassez de fornecedores





Hybrid Event

# Accelerate Ideas, Partnerships And Opportunities

Book your SLOT NOW



Start 9:00am - 6:00pm



Budapest, Hungary



6th Edition

**AGING & GERONTOLOGY**

June 12-13, 2023 | Budapest, Hungary



**Gustavo Alves**

*University of Sao Paulo, Brazil*



ALZHEIMER'S ASSOCIATION  
**AAIC>23**

**AMSTERDAM, NETHERLANDS AND ONLINE**

July 16-20, 2023

### **Salivary tau as a probable diagnostic method for Alzheimer's disease**

**Gustavo A A Santos, PhD<sup>1,2</sup>**, Francisco Assis Carvalho Vale, MD, PhD<sup>3</sup>, Valeria Paula Sassoli Fazan, PhD<sup>2</sup> and Paulo Celso Pardi, PhD<sup>4</sup>, (1)Sao Leopoldo Mandic Araras School of Medicine, Araras, Brazil, (2)USP - University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil, (3)Federal University of São Carlos (UFSCar) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brazil, (4)Centro Universitário ENIAC, Guarulhos, Brazil

**Table 1.6** Current status of drugs in clinical research for Alzheimer's disease [43, 68–71]

| Drug                          | Mechanism of action (MOA)  | Phase                           | NCT number     |
|-------------------------------|--|---------------------------------|----------------|
| AAB-003<br>(PF-05236812)      | A $\beta$ -specific mAb  | Phase I<br>(finished)           | NCT01193608    |
| AAB-003<br>(PF-05236812)      | A $\beta$ -specific mAb  | Phase I<br>(finished)           | NCT01193608    |
| AADvac1                       | Tau vaccine  | Phase II                        | NCT02579252    |
| ACI-24                        | A $\beta$ vaccine  | Phase I                         | NCT02738450    |
| ACI-35                        | Tau vaccine  | Phase I                         | ISRCTN13033912 |
| Aducanumab<br>(BIIB037)       | A $\beta$ -specific mAb  | Launched,<br>approved by<br>FDA | NCT02484547    |
| ALZT-OPT1                     | Interferes with the inflammatory<br>process  | Phase I/II                      | NCT04570644    |
| Atabecestat<br>(JNJ-54861911) | BACE1 inhibitor  | Phase III<br>(finished)         | NCT02569398    |
| CAD106                        | A $\beta$ vaccine  | Phase II                        | NCT01097096    |
| Cambinol                      | Inhibition of nSMase2 enzyme,<br>blocks tau spread   | Phase I                         | Unidentified   |
| Celecoxib                     | Nonsteroidal anti-inflammatory<br>drug (NSAID)   | Phase III<br>(finished)         | NCT00007189    |
| Crenezumab                    | A $\beta$ -specific mAb  | Phase III<br>(finished)         | NCT02670083    |
| CSP-1103                      | Cytokine reduction/removal of tau<br>and AB42; nonsteroidal anti-<br>inflammatory drug (NSAID) | Phase III                       | Unidentified   |

# Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease

Scientific and Clinical Aspects

Gustavo Alves Andrade dos Santos  
*Editor*

 Springer

# Obrigado!



@gusfarma

WhatsApp 11-93348 7020





# XIV Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar

Ecosystemas de inovação  
nos processos de cuidado, valor  
em saúde & ações sustentáveis

**1, 2 e 3  
de junho  
de 2023**

