

Parecer sobre o PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.^a

Attila Köfalvi, PhD

neurocientista, neurofarmacologista, especialista em sistema de endocanabinóide

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Lab: 304-502-916; Tlm: 968802309; E-mail: akofalvi@uc.pt; Página: <https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en>

No documento que se segue, apresenta-se a avaliação técnica da proposta baseada numa análise exaustiva do projeto que exija conhecimentos técnicos. Após o Sumário segue o resumo da área científica em questão para substanciar os comentários, e depois segue a análise da proposta.

I. Sumário

O autor deste documento aponta para falhas gerais nas propostas relacionadas com a terminologia, nomeadamente, o que se entende sobre a “canábis médica” – um termo vago que pode englobar vários artigos:

- 1) A planta canábis em uma ou duas formas, ou seja, com teor de Δ^9 -THC abaixo de 0,2% (ou seja, cânhamo) ou marijuana com teor acima de 0,3%, quanto ao Decreto Regulamentar n.º23/99 de 22 de Outubro;
- 2) e/ou produtos a base de planta ou extratos padronizados (p.e. óleo de marijuana) com ou sem psicoatividade;
- 3) e/ou formulas doseáveis (pílulas, medicamentos) já existentes a base de um canabinóide (p.e. Dronabinol® - Δ^9 -THC; Cesamet® - nabilone; Epidiolex® - canabidiol) ou dois fitocanabinóides (Δ^9 - THC + canabidiol - Sativex®).

Também se conhece um problema geral com os estudos clínicos que investigam o potencial médico da planta canábis ou os seus extratos ou as formulas doseáveis em humanos. Esses estudos até agora mostraram eficácia limitada nos ensaios clínicos (ver abaixo)^[1,2], e no máximo numa meia-dúzia de condições^[1,2], muito menos do que a proposta mencionou. Mas reconhecidamente, sempre há doentes que conseguem aliviar outros sintomas associados com as suas condições com o uso da marijuana, naquelas doenças em que a própria planta e/ou os canabinóides falham nos ensaios clínicos. No entanto, é errado dizer que os canabinóides ou a planta canábis curam doenças.

Por isso, o autor deste parecer identifica três questões para esclarecer:

Questão 1) Uma vez que há formulas/medicamentos a base de marijuana (a forma psicoativa da planta canábis), e entre eles, o Sativex® que já está autorizado pelo Infarmed, e sendo esses medicamentos são superiores, doseáveis, controláveis, e vêm com guias de tratamento para ajudar quer o médico quer o paciente, não é bem claro porquê que a planta está a ser discutida nas propostas, a não ser que seja uma questão financeira, visto que uma unidade de Sativex® - o medicamento produzido a base de marijuana médica cultivada em Portugal – custa 500 euros e não é participado. É possível que a maioria dos utentes não vai conseguir ter acesso aos medicamentos a base de canabinóides sem participação. O autor deste parecer se pergunta em que circunstâncias seria justificável a participação – um assunto que exige futuros estudos e evidências clínicas.

Questão 2) Se se trata da legalização dos medicamentos a base de canabinóides, é mais provável que cabe ao Infarmed em vez do Parlamento decidir sobre essa questão, uma vez que outros medicamentos com potencial de abuso também foram e continuam a ser legalizados pelo Infarmed.

Questão 3) Se a ideia é aproveitar as outras moléculas benéficas da planta canábis – já que a psicoatividade é dispensável para o tratamento e não correlaciona com os efeitos medicinais na vasta maioria dos casos – de um modo geral, a canábis com teor <0,2% de Δ^9 -THC (mas com teor elevado de canabidiol) também poderia servir. Neste caso trata-se de cânhamo, que é regulado pelo Decreto Regulamentar n.º23/99, e é produzido até 50 toneladas anualmente em Portugal.

Em conclusão, há muitos doentes para quem a planta canábis serviu como automedicação paliativa com sucesso, mas será muito difícil se não improvável substanciar com estudos científicos humanos a legalização da marijuana médica. Face às falhas nos ensaios clínicos controlados, os casos esporádicos de automedicação bem-sucedida não justificam a indicação do uso da canábis/marijuana médica em muitas condições. Assim, essa decisão teria de ser política em vez de científica. Nomeadamente, usando exemplos europeus, talvez permitir a venda de canábis/marijuana médica de qualidade controlada nas farmácias, para detentores de receita médica.

Os médicos e farmacêuticos também precisarão de receber formação sobre a área do sistema endocanabinóide, e sobre a planta canábis como medicamento e droga, uma vez que essas informações não fazem parte dos estudos gerais de medicina, mas a marijuana é a droga ilícita mais popular no mundo com efeitos negativos prolongados.

Sobre o Autor deste documento:

Attila Köfalvi é investigador de neurociências desde 1996 e autor de dezenas publicações científicas em revistas internacionais. Em 1998 na Hungria, começou estudar o sistema endocanabinóide. Ele foi o primeiro a demonstrar o funcionamento do receptor de canabinóide CB1 no cérebro humano^[3]. Desde 2004 trabalha em Coimbra, e estimulou vários grupos de pesquisa portugueses para embarcarem nestas linhas de investigação. Em 2008, publicou o livro *Cannabinoids and the Brain*.^[4]

Parecer sobre o PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.^a

Attila Köfalvi, PhD

neurocientista, neurofarmacologista, especialista em sistema de endocanabinóide

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Lab: 304-502-916; Tlm: 968802309; E-mail: akofalvi@uc.pt; Página: <https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en>

II. Uma breve introdução ao sistema endocanabinóide^[5]

O sistema endocanabinóide é um dos vários mecanismos de sinalização intercelulares dos vertebrados, incluindo o ser humano. Ele engloba várias proteínas (enzimas, receptores) e moléculas de sinalização da classe lípidos. Estes lípidos, normalmente derivados do ácido araquidónico, têm efeitos muito semelhantes ao delta9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), mas são libertados em minúsculas quantidades entre células, e depois de exercer a sua ação, eliminados numa escala de segundos. Ou seja, falamos de ações "cirúrgicas" e rapidíssimas. Em analogia com o instrumento órgão: na sequência certa, tocar numa tecla (ou seja, receptor de canabinóide) depois noutra é aquele que produz sinfonia. Isso não é o caso quando o THC intoxica o corpo e bate em todas as teclas (receptores) prolongadamente ao mesmo tempo, produzindo "cacofonia".

III. *Cannabis sativa*, canábis, cânhamo, marijuana

Por motivos de autodefesa, várias plantas (*p.e.* alho, cebola, papoila, malagueta, canábis e tabaco) usam toxinas botânicas repulsivas, aproveitando as vias de sinalização celulares dos animais. A *Cannabis sativa* produz acerca de 100 moléculas da classe fitocanabinóide. Um deles é conhecido como ácido de Δ^9 -tetraidrocanabinolico (THCA), que se oxida em Δ^9 -THC durante a secagem ou queimadura. Por simplificação, hoje só referimos ao Δ^9 -THC como a única molécula responsável pela psicoatividade da marijuana.^[5]

A planta *Cannabis sativa* é dividida em 4 subespécie: ssp *sativa*, *kafiristanica*, *indica* e *ruderalis*. As formas domesticadas *kafiristanica* e *indica* são que contêm mais Δ^9 -THC até *ad absurdum* 25-30% do peso seco.^[6] O Decreto Regulamentar n.º23/99 de 22 de Outubro estabelece as regras da cultura da *Cannabis sativa* em Portugal. A forma "domesticada" da planta canábis por fins industriais e gastronómicos não pode ter maior teor de Δ^9 -THC do que 0,2% do seu peso seco. Esta forma cultivada é chamada de cânhamo.^[5]

Os agricultores portugueses têm de cumprir um acordo muito rigoroso sobre a produção que é capaz de ser precário para Portugal, visto que o cânhamo é muito rentável e saudável. Os produtos feitos a base de cânhamo, especialmente o óleo de cânhamo (em inglês, *hemp seed oil*) é talvez o óleo alimentar mais saudável que existe, e recapitula muitos efeitos benéficos da própria planta, sem teor significativo de Δ^9 -THC e assim, sem qualquer psicoatividade. Uma das moléculas mais saudáveis do óleo do cânhamo é o β -cariofileno, que é um ativador do receptor CB2, o seja, o polícia bom do nosso corpo (ver abaixo)^[7].

Se o conteúdo de Δ^9 -THC fica acima do 0.3% do peso seco da planta canábis, a planta é classificada como droga, e o termo correto será marijuana. Mas ser marijuana ainda não quer dizer que tenha valor recreacional ou potencial de abuso. Uma canábis com 0.3% de Δ^9 -THC tem efeitos psicotrópicos negligíveis. A presença e a quantidade do segundo fitocanabinóide mais importante, o canabidiol (CBD) também tem um papel fundamental na psicoatividade da planta uma vez que o CBD reduz e neutraliza os efeitos psicotrópicos do Δ^9 -THC, e por isso, os cultivadores da planta marijuana domesticam variedades com 4-5 vezes mais Δ^9 -THC do que CBD para aumentar o valor recreacional subjetivo da planta. As variedades sem CBD e 25-30% de Δ^9 -THC são chamados de Skunk que per se é responsável por um quarto dos novos casos de esquizofrenia no Sul de Londres.^[8]

O CBD demonstrou antagonizar alguns efeitos indesejáveis do THC, incluindo intoxicação, sedação e taquicardia, ao mesmo tempo que contribui a propriedades analgésicas, anti-eméticas e anti-carcinogénicas da fórmula. Em ensaios clínicos modernos, isso permitiu a administração de doses mais altas de THC, fornecendo evidências de eficácia clínica e segurança para extratos à base de canábis no tratamento da espasticidade, dor central e sintomas do trato urinário inferior na esclerose múltipla, bem como distúrbios do sono, dor neuropática periférica, sintomas de lesão do plexo braquial, artrite reumatóide e dor de cancro intratável.^[9] Assim como a hipótese de que a combinação de THC e CBD aumenta a eficácia clínica ao mesmo tempo que reduz os eventos adversos ficou suportada, nasceu a fórmula Sativex[®] que já é legalizada em Portugal e utilizada desde 2012 no Centro Hospitalar Lisboa Central.

IV. Os alvos dos fitocanabinóides no nosso corpo

O Δ^9 -THC interage com várias proteínas no nosso corpo, mas os 3 mais importantes são os receptores CB1, CB2, e GPR55, quais fazem parte integral do sistema endocanabinóide. O CB1 é o único responsável pelos efeitos psicotrópicos da marijuana. Sob intoxicação com THC, o CB1 medeia a hipolocomoção/catalepsia, o comprometimento de memória, e entre muitos outros, a euforia subjetiva ("*high*"). A longo prazo, é o CB1 que é somente responsável pela dependência física e o vício na marijuana, pela psicose, pela alteração permanente da "cablagem cerebral" e pela atrofia cerebral que o THC causa. Isto é porque o CB1 tem um papel crítico no

Parecer sobre o PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.^a

Attila Köfalvi, PhD

neurocientista, neurofarmacologista, especialista em sistema de endocanabinóide

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Lab: 304-502-916; Tlm: 968802309; E-mail: akofalvi@uc.pt; Página: <https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en>

desenvolvimento e maturação das novas células no cérebro. Se interferimos com esse processo, o cérebro "congela-se" numa forma subdesenvolvida, que é um dano permanente. Por isso, a marijuana nunca deverá ser disponível para jovens abaixo de cca. 25 anos, até a conclusão da maturação do córtex prefrontal onde reside a nossa personalidade.^[5]

No entanto, em parte, o THC atuando no CB1 contribui pela analgesia que a planta marijuana fornece, e em certos casos, o CB1 oferece um alvo anti-cancro. O CB2 é o receptor com mais papéis positivos no nosso corpo (polícia bom), uma vez que não causa efeitos psicotrópicos ou vício, protege os neurónios, combate às doenças cerebrais, melhora os parâmetros metabólicos, reduz a dor e inflamação, e detém o crescimento de células de cancro. Finalmente o GPR55 é o polícia realmente mau, uma vez que a sua sobreativação é detetada em várias doenças crónicas e graves incluindo obesidade e diabetes, cancro ou epilepsia juvenil intratável.^[5]

Como acima referido, o canabidiol (CBD) é um bloqueador (assim-chamado: antagonista) dos receptores CB1 e GPR55. Assim, o CBD é capaz de contrariar muitos efeitos negativos do Δ^9 -THC se está presente pelo menos numa quantidade/dose comparável com o Δ^9 -THC. A formula Sativex[®] contem Δ^9 -THC e CBD numa proporção muito perto de 1 a 1, e assim, é desprovido de vários efeitos indesejáveis e de potencial de abuso (ver acima).^[8]

Os fitocanabinóides incluindo o Δ^9 -THC, o CBD e outros também podem interagir com outras proteínas além das CB1, CB2 e GPR55 no nosso corpo, entre elas, canais de TRP, receptores de serotonina, e receptores nucleares.^[5]

V. Farmacoterapia com canabinóides

Embora nenhum desses medicamentos cura qualquer doença de raiz, são eficazes para fornecer alívio nas condições para que são indicadas. Esses medicamentos são licenciados em vários países e manufacturados de fitocanabinóides, tais como o Dronabinol[®] que contem Δ^9 -THC sintético puro e é usado para tratar a anorexia em doentes de SIDA, bem como para náuseas e vômitos refratários em pessoas submetidas a quimioterapia. É seguro e eficaz para esses usos. O Cesamet[®] contem um análogo sintético do Δ^9 -THC que é chamado nabilona, e é também usado para tratar náuseas e vômitos. Ambos o Dronabinol[®] e o Cesamet[®] são fortemente psicoativos com potencial de abuso.

No entanto o Epidiolex[®] contem só canabidiol (CBD) e serve para tratar de formas raras de epilepsias juvenis intratáveis, nomeadamente os síndromas de Lennox-Gastaut e Dravet. Esse medicamento é esperado no mercado na segunda parte do ano 2018. Existe ainda a formula mencionada em epígrafe, a combinação do Δ^9 -THC com o canabidiol sob o nome comercial Sativex[®] que foi aprovado pelo Infarmed para aliviar a dor neuropática, espasticidade, bexiga hiperativa e outros sintomas de esclerose múltipla.

Em termos de eficácia, a inibição do metabolismo dos endocanabinóides produzidos pelo nosso corpo é normalmente mais vantajosa, porque em vez de ativar todos os receptores no nosso corpo ao mesmo tempo com um agonista externo, o bloqueio das enzimas só aumenta a atividade endógena dos receptores no local onde os mecanismos patológicos estão a decorrer. Essa estratégia já é aplicada há décadas já que os inibidores das enzimas COX-2 (aspirina, ibuprofeno), FAAH (paracetamol, ibuprofeno, indometacina) e do canal TRPV1 (paracetamol) são bastante eficazes para aumentar os níveis dos endocanabinóides no local da inflamação, para aliviar a dor e a febre. No entanto, as empresas também estão a testar ativadores seletivos para o receptor CB2 quais são isentos de atividade no CB1 e no GPR55, para criar uma nova classe de medicamentos.^[5]

VI. As dificuldades dos ensaios clínicos com a canábis ou extratos

As vantagens que a planta canábis pode oferecer na automedicação representam a sua desvantagem nos ensaios clínicos, nomeadamente, em vez de interagir com um alvo específico, os vários fitocanabinóides atacam uma multitude de alvos ao mesmo tempo. A analogia correta seria a comparação da utilidade da espingarda com a utilidade da caçadeira nas mãos dum atirador especial. A segunda arma não conseguirá eliminar o problema sem ferir os reféns. É exigido que um medicamento seja seletivo, doseável e eficaz na vasta maioria dos pacientes, que a marijuana médica obviamente não é. No entanto, esse efeito não específico em alvos dispersos pode ajudar o sucesso "acidental" da automedicação em doenças originadas de vários cofatores, com sintomatologia multifacetada.

Parecer sobre o PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.^a

Attila Köfalvi, PhD

neurocientista, neurofarmacologista, especialista em sistema de endocanabinoide

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Lab: 304-502-916; Tlm: 968802309; E-mail: akofalvi@uc.pt; Página: <https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en>

Os fitocanabinóides são conhecidos então por oferecerem alívio – mas não tratamento – nas formas seguintes em certos doentes:

Alguns sucessos no tratamento de depressão, insônia e PTSD; analgésica; ansiolítica; antidiabética; antidiscinética; antiemética (quimioterapia); antiepiléptica, anticonvulsiva; antifúngica; antiinflamatória; antiproliferativa, antitumoral; antipsoriática; estimulador da massa óssea; estimulador do apetite (em doenças terminais e SIDA); mio-relaxante; neuroprotetor; reduz a dor neuropática; reduz a pressão intraocular em glaucoma; reduz as cólicas; sedativa; vasorelaxante.^[5]

No entanto, as meta-análises dos ensaios clínicos falharam em comprovar a maioria dos efeitos benéficos mencionados em epígrafe, devido à falta de rigor estatístico detectada nesses ensaios. Aqui veremos duas meta-análises em mais detalhes.

A primeira revisão analisou 37 ensaios clínicos desde 2005, e concluiu que (passo a citar): “Com base nos resultados clínicos, os canabinóides apresentam um potencial terapêutico interessante principalmente como analgésicos na dor neuropática crónica, estimulantes do apetite em doenças debilitantes (cancro e SIDA), bem como no tratamento da esclerose múltipla”.^[1]

A segunda revisão de 79 ensaios clínicos concluiu que (e passo a citar): “Houve evidência de qualidade moderada para apoiar o uso de canabinóides para o tratamento de dor crónica e espasticidade. Havia evidências de baixa qualidade sugerindo que os cannabinoídes estavam associados a melhorias em náuseas e vômitos devido a quimioterapia, ganho de peso na infecção pelo VIH, distúrbios do sono e síndrome de Tourette. Os canabinóides foram associados a um risco aumentado de efeitos adversos a curto prazo.”^[2]

Finalmente, devemos mencionar os novos ensaios com CBD em epilepsias intratáveis juvenis que contribuíram ao sucesso do medicamento Epidiolex® que será brevemente disponibilizado.

VII. Referências

- [1] Hazekamp e Grotenhermen (2010) *Cannabinoids* 5(special issue):1-21
- [2] Whiting *et al.* (2015) *JAMA* 313(24):2456-2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358.
- [3] Katona *et al.* (2000) *Neuroscience* 100:797-804
- [4] Köfalvi (2008) *Cannabinoids and the Brain*. New York: Springer-Verlag, <http://www.springer.com/us/book/9780387743486>. ISBN: 978-0-387-74348-6 (Print) 978-0-387-74349-3 (Online)
- [5] Solymosi e Köfalvi (2017) *Mini Rev Med Chem* 17(13):1223-1291. doi: 10.2174/1389557516666161004162133.
- [6] Dujourdy e Besacier (2017) *Forensic Science International* 272:72-80
- [7] Leizer *et al.* (2000) *Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods* Vol. 2(4):35-53.
- [8] Di Forti *et al.* (2015) *Lancet Psychiatry* 2(3):233-8. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00117-5.
- [9] Russo (2006) *Medical Hypotheses* 66, 234-246

Parecer sobre o PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.ª

Attila Köfalvi, PhD

neurocientista, neurofarmacologista, especialista em sistema de endocanabinóide

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Lab: 304-502-916; Tlm: 968802309; E-mail: akofalvi@uc.pt; Página: <https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en>

VIII. A ANÁLISE DO PROJETO DE LEI N.º 726/XIII/3.ª

REGULA A UTILIZAÇÃO DA PLANTA, SUBSTÂNCIAS E PREPARAÇÕES DE CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

O autor deste parecer limita-se a comentar a componente biomédica da proposta, abstendo-se maioritariamente de comentar questões sociais e legais.

<<<>>

Pág. 1, 1ª frase "...seja para o tratamento das próprias patologias."

Comentário: Esta afirmação é errada. A planta canábis não é conhecida que possa curar doenças, mas de acordo com a afirmação anterior (para alívio de sintomas associados a doenças) é capaz de aliviar alguns sintomas.

<<<>>

Pág. 1 „A estas aplicações juntaram-se muitas outras, comprovadas pela investigação, como no caso da doença de Alzheimer, na esclerose lateral amiotrófica, no glaucoma, na diabetes, nos distúrbios alimentares, na distonia, na epilepsia, na epilepsia infantil, na fibromialgia, nos distúrbios gastrointestinais, nos gliomas, na hepatite C, no VIH, na doença de Huntington, na incontinência, na esclerose múltipla, na osteoporose, na doença de Parkinson, no stress pós-traumático, na artrite reumatóide, na apneia do sono e no síndrome de Tourette, entre muitas outras onde a investigação tem mostrado resultados promissores, inclusive na área oncológica."

Comentário: As investigações pré-clínicas mostram o envolvimento do sistema endocanabinóide nas doenças mencionadas, mas elas não justificam ou até contraindicam (no caso da doença de Alzheimer) o uso de canábis como tratamento. Ensaios humanos só suportam as condições de saúde listadas sob o ponto VI. da introdução. Estudos adicionais são necessários para perceber o potencial dos canabinóides enquanto medicamento na osteoporose, no síndrome de Tourette e no stress pós-traumático. Na epilepsia infantil sim, é comprovado e já haverá medicamento a base de canabidiol para a 2ª metade do ano 2018 (Epidiolex®). No resto dos casos mencionados no projeto para já não há razão para acreditar que os canabinóides possam ser úteis.

<<<>>

Pág. 2: „O THC é o canabinóide mais conhecido, seja pelas suas propriedades terapêuticas..."

Comentário: É uma frase pouco rigorosa cientificamente, pois face aos pontos IV-VI, essas propriedades terapêuticas são muito limitadas e pouco entendidas no ser humano.

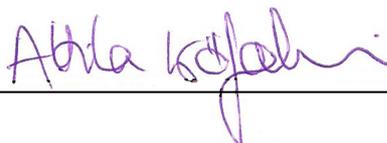
<<<>>

Pág. 7: Artigo 6.º, Investigação científica

Comentário: O investigador Attila Köfalvi, autor deste parecer, bem como a comunidade científica na área de biomedicina saúdam a proposta do Artigo 6.º.

Tal como já foi sugerido no Canadá e nos EUA, seria útil envolver as empresas que fazem lucro da produção e da venda da canábis/marijuana médica. Embora a saúde pública certamente irá beneficiar-se da pesquisa mais ampla dos efeitos médicos da canábis, afinal as empresas privadas serão as mais beneficiadas em termos de lucro.

Coimbra, 19/03/18



Attila Köfalvi, PhD

Laboratório de Neuromodulação e Metabolismo,
Centro de Neurociências e Biologia Celular
&
Instituto de Investigação Interdisciplinar,

Faculdade de Medicina, Polo I, Piso 1, Rua Larga
Universidade de Coimbra
3004-504 Coimbra – Portugal
Tel.:00351-304-502-916
[Homepage Web Address](https://apps.uc.pt/mypage/staff/uc40923/en)