



Nota de Esclarecimento da Associação Pan-Americana de Medicina Canabinoide

Autores:

Ana G. Hounie – Psiquiatra. Doutora e Pós-doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisadora Associada. Grupo de Pesquisa de Cannabis no Parkinson (GPeCaP) - UFRJ. Representante do Brasil no Conselho Consultivo da APMC.

Flávio Rezende – Mestre e Doutor em Neurologia pela UFRJ. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina da UFRJ. Pesquisador Associado. Grupo de Pesquisa de Cannabis no Parkinson (GPeCaP) - UFRJ. Membro do comitê de Neurologia da APMC

Marcus Zanetti - – Médico Psiquiatra e Doutor em Ciências pela FMUSP. Docente do Instituto de Ensino e Pesquisa, e Coordenador Científico do Núcleo de Cannabis Medicinal do Hospital Sírio-Libanês. Médico membro do comitê de Psiquiatria da APMC.

Raquel Peruybe- Diretora do Diplomado da Universidad Nacional Autónoma de Mexico (UNAM). Comitê Executivo da Internacional Alliance for Cannabinoid Medicines (IACM). Representante do Uruguai no Conselho Consultivo da APMC. MD, Endocannabinología e Uso Problemático de Drogas.

Wilson Lessa S. Jr. - Psiquiatra e Professor do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba. Membro do comitê de Psiquiatria da APMC.

A Associação Pan-Americana de Medicina Canabinoide (APMC) - entidade científica sem fins lucrativos que representa profissionais médicos das Américas- tem como focos o desenvolvimento científico e a aplicação clínica de fito e outros canabinoides na prática médica. A entidade tem como pilares o respeito à autonomia profissional, promove a prescrição de canabinoides de acordo com as evidências disponíveis, bem como a legislação vigente de todos os países.

Os comitês científicos da APMC foram surpreendidos e alarmados por artigo intitulado “*Position statement of the Brazilian Psychiatric Association on the use of cannabis in psychiatric treatment*” assinado por apenas dois autores (data da submissão: 17/07/2022) / data da aprovação: 19/07/2022). Trata-se de um artigo de opinião publicado no periódico “*Brazilian Journal of Psychiatry*”, claramente enviesado por posições ideológicas e não científicas, sem menção a trabalho dos comitês científicos da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) ou mesmo uma simples consulta pública aos associados da ABP, de modo



que parece refletir a posição de sua Diretoria e não representa um consenso da comunidade de psiquiatras e ela associados.

Em prol do bom debate, a APMC vem a público esclarecer as distorções e os aspectos errôneos apontados no artigo. Antes de comentar ponto a ponto, salientamos que a revisão de Kirkland et al (2022) - utilizada como base para a afirmação de que as evidências são insuficientes para o uso clínico de canabinoides no tratamento dos transtornos mentais- apresenta limitações e falhas metodológicas graves:

a)- A revisão excluiu estudos que investigaram intervenções com combinações de CBD e THC, o que elimina os estudos de nabiximolis para transtornos de uso de canabinoides (Lintzeris et al., 2020) e de extratos integrais no tratamento do autismo (Aran et al., 2021);

b)- Na avaliação da eficácia do canabidiol (CBD) como tratamento para transtornos psicóticos, os autores incluíram seis estudos, dos quais três teriam tido um resultado positivo e três seriam estudos com resultados negativos. Isto levou à conclusão de que a evidência hoje seria "mista". No entanto, dois dos três estudos negativos mencionados são na verdade publicações diferentes do mesmo estudo. O estudo referido com "negativo" tratava-se de uma investigação *proof of concept* de neuroimagem que buscou avaliar os efeitos da administração de uma dose única de CBD 600mg ou placebo em parâmetros de conectividade cerebral (O'Neil et al., 2020a) e níveis de glutamato hipocampal (O'Neil et al., 2021b) em 13 pacientes psicóticos. Ou seja, não se trata de um estudo clínico com o objetivo de avaliar a eficácia do CBD no tratamento de transtornos psicóticos e ainda assim foi "contado" em duplicidade pelos autores. Portanto, o resultado deste estudo foi positivo: O'Neil et al., utilizando um desenho de estudo cruzado, observaram uma redução em sintomas psicóticos totais (PANSS total; $p=0.016$) 270 minutos após a administração de dose única de CBD 600mg versus placebo, e que se associou com níveis de ativação de circuito pré-frontal-mesial temporal (O'Neil et al., 2020a) e aumento de glutamato hipocampal (O'Neil et al., 2021b).

c)- Mesmo assim e claramente cientes de que se tratava de duas publicações com os mesmos pacientes, Kirkland et al (2022) fornecem uma interpretação bastante particular destes resultados (página 04):

"Lastly, two recent double-blind, placebo-controlled crossover studies of the same 15 patients with early psychosis reported a reduction in the average total PANSS score (O'Neill et al., 2021) during an acute dose of adjunct CBD (600 mg), as compared to placebo, but this result was only trending when comparing the change in median total PANSS score (O'Neill et al., 2020). There were no differences between CBD and placebo for change in average positive symptoms, negative symptoms, or the State Trait Anxiety Inventory state subscale (O'Neill et al., 2020; O'Neill et al., 2021)."



Ou seja, se há uma tendência estatística, como dizer que não há diferenças? Há um claro viés na interpretação dos resultados.

A seguir, comentaremos ponto a ponto as afirmações da ABP. A partir daqui falaremos em canabinoides, subentendendo que nos referimos a endo, fito e canabinoides sintéticos ou semissintéticos.

ABP's position:

1- Current scientific evidence is not sufficient to support the use of any cannabis-derived substance for the treatment of mental illness. In contrast, several studies have associated the use and abuse of cannabis and other psychoactive substances with the development and worsening of mental illness.¹⁻⁶

Posição APMC

É fundamental que a discussão sobre o uso medicinal dos canabinoides seja completamente separada do debate sobre uso recreacional/adulto de *Cannabis*. Aglutinar os dois temas na mesma linha de argumentação traz distorções e não contribui para o debate honesto, baseado na Ciência. De fato, os efeitos benéficos e adversos dos canabinoides em seu uso medicinal diferem dos efeitos de seu uso adulto/recreativo em diversos pontos, a saber: dose e titulação gradual, tipo de produto (incluindo composição dos diversos canabinoides e a proporção de THC e CBD), acompanhamento médico, entre outros. As evidências científicas sobre o papel terapêutico dos canabinoides na psiquiatria vêm se acumulando e para algumas patologias, consolidando, nas últimas décadas - em diversos sintomas não atendidos- como na insônia crônica e associada ao TEPT (transtorno de estresse pós-traumático), na ansiedade social, nos sintomas psicóticos da esquizofrenia, no transtorno do espectro autista, nos tiques da síndrome de Tourette e na depressão. Negar as evidências científicas atuais - mesmo sem ter atingido o patamar que permita o primeiro registro dos canabinoides por agência regulatória em indicação psiquiátrica – é um desprestígio aos milhares de pesquisadores debruçados sobre este tema. É negar o papel relevante das instituições de pesquisa brasileiras – em especial das universidades públicas e dos hospitais terciários. É simplesmente desconsiderar os milhares de pacientes que têm encontrado no uso compassivo dos canabinoides alternativa ao tratamento de sintomatologia debilitante.



ABP's position:

2- The use and abuse of psychoactive substances contained in cannabis can cause chemical dependency, trigger psychiatric disorders, or aggravate the symptoms of pre-existing mental illnesses. This is the case with schizophrenia – it is estimated that the risk of developing the disease is four times higher for cannabis users, and cannabis use has been associated with a poorer prognosis. Cannabis use is also associated with baseline mood changes, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and suicidal ideation.^{1,4,7-9}

Posição APMC

O uso precoce e crônico de Cannabis “de rua” (*street Cannabis*, rica em THC) pode desencadear esquizofrenia em predispostos. Não existem estudos que comprovem o mesmo para o uso medicinal da Cannabis (a partir de agora referida como CM). Existem estudos de acompanhamento de crianças tratadas com CM sem eventos adversos graves. Não há relatos de psicose crônica em pacientes tratados com CM de qualidade controlada (grau farmacêutico), prescrita por médico habilitado, levando em conta patologia, dose adequada e acompanhamento médico. Logo, não se pode confundir uso crônico e pesado com uso medicinal, no segundo caso a presença do CBD, que tem ação antipsicótica, reduz o risco de psicose.

Em relação ao desenvolvimento de dependência química (DQ), este raramente é visto no uso medicinal entre outros motivos devido ao uso de doses pequenas do THC. No entanto, temos de destacar que a DQ de Cannabis é muito inferior em prevalência à DQ de outros medicamentos de uso frequente como benzodiazepínicos e opioides, assim como de substâncias ilegais, como cocaína/crack, bem como substâncias legais como álcool e tabaco.

Em relação à ansiedade, existem estudos em humanos (ver referência ao final) que demonstram benefício do canabidiol na ansiedade social.

ABP's position:

3- Further research on CBD should be encouraged, but further studies on adverse effects and the likelihood of addiction must also be conducted.^{4,9}



Posição APMC

Concordamos, precisamos de mais estudos de qualidade e de abertura dos periódicos para publicar as pesquisas da área, pois há um viés de seleção de artigos com resultados negativos na literatura científica. Entretanto, quando houve esgotamento das possibilidades terapêuticas, é eticamente admissível testar tratamentos ainda não aprovados com base no mecanismo de ação do composto a ser usado. É o denominado Uso Compassivo, que corresponde ao método mecanicista, modelo de prescrição prévio à medicina baseada em evidências que balizou o uso de muitas das medicações usadas na medicina atual (Carta circular 34/2013/CONEP/GNS/GB/MS;RDC Nº 38, DE 12 DE AGOSTO DE 2013).

Além disso, a segurança do CBD em relação a potencial de adição é amplamente reconhecida, tanto que vem sendo extensivamente estudado como um tratamento para o transtorno de uso de diferentes substâncias (Hurd et al., 2019; Navarrete et al., 2021), incluindo a própria Cannabis recreacional (Freeman et al., 2020).

ABP's position:

4- Some Brazilian media outlets have endorsed studies on the possible “benefits” of cannabis, supporting misinterpretations and contributing to the impression that cannabis is a completely safe and harmless product to be consumed, especially by young people.^{1,9} This “positive publicity” takes us back to the time when cigarettes were marketed with the approval of the media and even of a part of the medical community to meet commercial interests.

Posição APMC

Como em qualquer área seja da medicina, da política, ou seja, em qualquer Ciência, há diversas correntes de pensamento dentro dos que estudam a *Cannabis*. Há os que defendem o uso recreativo/adulto e os que defendem o recreativo e o medicinal. Não se pode, a partir da manifestação de diversas correntes nas redes sociais inferir que todos os médicos e pesquisadores envolvidos não conheçam os riscos do uso precoce e prolongado da maconha (rica em THC). Entretanto, os médicos e



pesquisadores sérios alertam sobre esses riscos, os levam em consideração ao prescrever e assim orientam seus alunos, o público leigo. A APMC compartilha dessa preocupação e concorda que se provenha ao público informação baseada em evidências, sem vieses políticos e comerciais.

ABP's position:

5- In Brazil, the Federal Council of Medicine authorizes the compassionate use of CBD only for children and adolescents with difficult-to-treat epilepsy, based on Resolution CFM number 2113 of 2014.¹⁰

Posição APMC

É mandatória a revisão dessa resolução assim como de outras. Está em andamento um processo de consulta pública para revisão da citada resolução, que está ultrapassada e não tem por base o bem-estar do paciente, já que preconiza o uso do canabidiol purificado somente em epilepsias refratárias do tipo Dravet e Lennox-Gastaut até os 18 anos de idade, o que condena essas crianças a um futuro de enfermidade quando completarem a maioridade. Além disso, já existem estudos demonstrando eficácia em outros tipos de epilepsia. De fato, em 2020 o FDA ampliou o uso medicinal de extratos ricos em CBD (Epidiolex e afins) a outras formas de epilepsia, como por exemplo no complexo esclerose tuberosa.

ABP's position:

6- Like the ABP, the American Psychiatric Association (APA)⁶ does not endorse the use of cannabis for medical purposes. One excerpt from the position statement issued by the APA says that 'There is no current scientific evidence that cannabis is in any way beneficial for the treatment of any psychiatric disorder. In contrast, current evidence supports, at minimum, a strong association of cannabis use with the onset of psychiatric disorders.⁶ Adolescents are particularly vulnerable to harm, given the effects of cannabis on neurological development.¹



Posição APMC

A Academia de Neurologia Americana recomenda, em duas diretrizes de tratamento de síndrome de Tourette por exemplo, que, dada a alta frequência de automedicação, os pacientes que fazem uso de Cannabis como tratamento de seus tiques sejam encaminhados para uso supervisionado por médico expert na área (R 12a). Recomendam que a CM seja oferecida a casos refratários ao tratamento (R12b) e que os médicos considerem o tratamento com CM para os adultos que já a utilizam como automedicação (R12c). Recomendam que as doses usadas sejam as menores possíveis com demonstração de eficácia (R12d). Que os médicos que prescrevem a CM orientem os pacientes sobre o risco de dirigir (R12e) (principalmente para os novatos, já que os usuários crônicos não têm prejuízo. Finalmente, recomendam que os pacientes sejam reavaliados periodicamente (R12f)

ABP's position:

7- The treatment of any medical condition should be evidence-based, and physicians who prescribe the use of cannabis for medical purposes should be fully aware of the risks and liabilities inherent in doing so.⁴

Posição APMC

Como dito anteriormente, o uso compassivo da CM está balizado tanto pela ética médica, como pela ciência e pela Resolução da Anvisa RDC No. 17 de 6/5/2015, seguida posteriormente pela RDC de 3/12/2019 que regulamenta a prescrição com receitas controladas A e B.

ABP's position:

8- There is no convincing scientific evidence that the use of CBD or any of the cannabinoids contained in cannabis can have any therapeutic effect on any mental disorder. It is important to note that it does not matter whether a substance is synthetic or natural; without well-designed clinical trials, no substance can be written down for the treatment of any disease.^{2,4}



Posição APMC

Existem evidências científicas e clínicas de eficácia e segurança de diversos fitocanabinoides. Há ensaios clínicos com o THC (síndrome de Tourette, demências, TEPT, dor crônica (migrânea, fibromialgia, nevralgias), TOC, TDAH, depressão, insônia); Com CBD purificado (ansiedade, fobia social, esquizofrenia) e com extratos integrais (autismo, demências, dores crônicas tais como fibromialgia e migrânea/enxaqueca). Algumas indicações possuem nível de evidência maior (estudos randomizados e/ou meta-análises), como TEA, epilepsia, síndrome de Tourette, esquizofrenia). Há evidências emergentes para o tratamento de alguns sintomas não motores da doença de Parkinson como relatos de casos, de série de casos, estudos abertos e experiência clínica acumulada de especialistas, tanto para os extratos naturais como para drogas sintéticas ou semissintéticas.

ABP's position:

9- The ABP supports all lines of research in the search for novel solutions for diseases with no treatment, if they follow all the regulations related to scientific research.

Posição APMC

A APMC concorda com a necessidade de que sejam feitas mais pesquisas na área. Entretanto, enfrentamos vários desafios, tais como comitês de ética despreparados no assunto, o impedimento do cultivo de Cannabis nas Universidades e o uso do THC para fazer pesquisas, entre outros. Em 2019, um dos membros do Comitê de Psiquiatria da APMC (WSLJ), solicitou com seis meses de antecedência autorização para realizar um questionário com 15 itens sobre a percepção dos psiquiatras sobre o uso medicinal de canabinoides e seu conhecimento sobre o sistema endocanabinoide, a ser coletado durante o Congresso Brasileiro de Psiquiatria. Lamentavelmente, a Associação Brasileira de Psiquiatria não deu o seu parecer favorável, o que impediu a submissão ao Comitê de Ética da UFRR, passo inicial para dar seguimento à pesquisa, de acordo com as regras da Plataforma Brasil. Todavia, a ABP insistiu em que aceitaria a pesquisa desde que houvesse aceite prévio do comitê de ética da UFRR. Este, deu por fim um excepcional aceite condicionante no mesmo dia em que o congresso teve início. Ainda assim, a ABP se negou a dar o aceite para a realização da pesquisa. Isso é apenas mais um exemplo do entrave que



enfrentamos na realização de pesquisas nesta área, ficando patente a falta de suporte por parte da ABP às pesquisas na medicina canabinoide.

A APMC pretende trazer informação de qualidade para a população para que os diversos setores compreendam a importância do sistema endocanabinoide e o papel dos canabinoides na Medicina.

ABP's position:

10- After careful consideration and in view of the various harms highlighted so far, the ABP currently does not support the use of cannabis or any cannabis-derived substance for medical purposes in the field of psychiatry, nor does it support cannabis use for recreational purposes.

It is important to bear in mind that no cannabinoid has been registered with any international regulatory agency for the treatment of any psychiatric disorder.

Posição APMC

Após uma decisão do governo em 2013, Israel estabeleceu uma agência reguladora especial dentro do ministério da Saúde - A Agência Israelense de Cannabis Medicinal (Israeli Medical Cannabis Agency - IMCA). A IMCA definiu critérios detalhados e especificou uma lista de indicações nas quais o uso médico da Cannabis pode ser autorizado: náuseas e vômitos devido ao tratamento quimioterápico, dor associada ao câncer, doença de Crohn, colite ulcerativa, dor neuropática, pacientes com AIDS e caquexia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, **Síndrome de Tourette**, epilepsia (população adulta e pediátrica), tratamento paliativo e **transtorno do estresse pós-traumático**. E em janeiro de 2022, o **autismo** foi adicionado à lista das patologias que o ministério da saúde de Israel aprova.

Referências Bibliográficas

<http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/CartaCircular034.pdf>

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html



Hindocha C, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Mar;25(3):325-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.014.

Khan R, et al. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res.* 2020 Jan 2;2(1):2. doi: 10.1186/s42238-019-0012-y.

Freidel M, et al. Drug-resistant MS spasticity treatment with Sativex(®) add-on and driving ability. *Acta Neurol Scand.* 2015 Jan;131(1):9-16. doi: 10.1111/ane.12287.

Ellis CM, Grace MF, Smith RA, Zhang J. Medical cannabis and automobile accidents: Evidence from auto insurance. *Health Econ.* 2022 Jun 12. doi: 10.1002/heec.4553.

Demências

Hillen JB, et al. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019 May 15;10:2042098619846993. doi: 10.1177/2042098619846993.

Peprah K, McCormack S. *Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jul 17.

AUTISMO

Barchel et al. (2019) Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol* 2019;9:1521.

Aran et al (2019) Brief report: Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems-a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Dis* 49:1284–8.

Bar-Lev Schleider et al (2019). Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019;9:200.

Fleury-Teixeira et al (2019). Effects of CBD-enriched *Cannabis sativa* extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol* 2019;10:1145

Aran et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism.* 2021 Feb 3;12(1):6.



Silva EAD Junior et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022 May 26;44.

Bilge & Ekici. "CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature." *Journal of cannabis research* vol. 3,1 53. 16 Dec. 2021

Ansiedade

Bergamaschi MM, et al . Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(6):1219–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>.

Blessing EM, et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4): 825–36.

Crippa JA, et al . Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol.* 2011;25(1):121–30.

Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of Cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. *Perm J.* 2016;20(4):108–11.

Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, Crippa JA. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry.* 2019 Jan-Feb;41(1):9-14. doi: 10.1590/1516-4446-2017-0015.

Crippa JAS, et al. Burnout and Distress Prevention With Cannabidiol in Front-line Health Care Workers Dealing With COVID-19 (BONSAI) Trial Investigators. Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021 Aug 2;4(8):e2120603. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20603.

Esquizofrenia

O'Neill A, et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med.* 2021 Mar;51(4):596-606. doi: 10.1017/S0033291719003519.

O'Neill A, et al. Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2021 Jul;35(7):814-822. doi: 10.1177/02698811211001107.

Boggs DL, et al . The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2018;235(7):1923–32.



Zuardi AW, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson disease. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):979–83.

Zuardi AW, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2006;20(5):683–6.

Zuardi AW, et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(10):485–6.

Leweke FM, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012;2(3):e9

McGuire P et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175(3):225–31.

Dependência química e de Cannabis

Hurd, Y. et. al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2019 Nov 1;176(11):911-922. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101191.

Crippa et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(2):162–4.

Freeman, T. et al. Cannabis use disorder: Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: Phase IIa double-blind placebo-controlled randomised adaptive Bayesian dose-finding trial - *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct; 7(10): 865–874. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30290-X

Pokorski I, et al. Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal: clinical case series. *Future Neurol.* 2017;12:133–40.

Barkus E.J, et al. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology.* 2006;39:175–178.

Bhattacharyya S., et al. Opposite effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:764–774.

Lintzeris N, et al. Agonist Replacement For Cannabis Dependence Study Group. (Arc-D). Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Oct 1;215:108220. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108220.



Navarrete F, et al. Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Front Pharmacol*. 2021 May 20;12:626010. doi: 10.3389/fphar.2021.626010.

Síndrome de Tourette

Pringsheim T, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):896-906. doi: 10.1212/WNL.00000000000007466.

Brunnauer A, et al. Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;190(2-3):382. doi: 10.1016/j.psychres.2011.05.033.

Pichler EM, Kawohl W, Seifritz E, Roser P. Pure delta-9-tetrahydrocannabinol and its combination with cannabidiol in treatment-resistant Tourette syndrome: a case report. *Int J Psychiatry Med*. 2019;54(2):150–6.

Szejko N, et al. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(1):28-38. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0081.

Trainor D, Evans L, Bird R. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australian Psychiatry*. 2016;24(6):541–4.

Uso na infância e adolescência

Yi-Sheng Chao and Suzanne McCormack. Medicinal and Synthetic Cannabinoids for Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal*. Ottawa (ON): [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health](#); 2019 Oct 11.

Régis Vaillancourt, et al. [Can J Hosp Pharm](#). 2020 Mar-Apr; 73(2): 105–115. Cannabis Use for Therapeutic Purposes by Children and Youth at a Tertiary Teaching Hospital in Canada: A Retrospective Chart Review

EPILEPSIA

Bitencourt RM, Takahashi RN, Carlini EA. From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders? *Front Psychiatry*. 2021 Feb 11;12:638032. doi: 10.3389/fpsy.2021.638032.

de Oliveira CC, et al. Anticonvulsant activity of β -caryophyllene against pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Behav*. 2016 Mar;56:26-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.040.



Pamplona FA, et al. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich *Cannabis* Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis [published correction appears in *Front Neurol.* 2019 Jan 10;9:1050]. *Front Neurol.* 2018;9:759. doi:10.3389/fneur.2018.00759

Dr. Rubens Wajnsztein
CRM - SP 36527
Presidente da APMC

Dr. Flavio Geraldes Alves
CRM - SP 117.104
Diretor Científico da APMC