



**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

**Aplicação de agonistas  
canabinoides na terapêutica  
e o seu impacto sociopolítico-  
económico**

**Chandini Gordhandas**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Rocha**

**2014**

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

**Aplicação de agonistas  
canabinoides na terapêutica  
e o seu impacto sociopolítico-  
económico**

**Orientando:**

Chandini Gordhandas

**Orientador:**

Professor Doutor João Rocha

**2014**

**Aplicação de agonistas canabinoídes na terapêutica  
e o seu impacto sociopolítico-económico**

**Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Chandini Gordhandas)

**Copyright© 2014 Chandini Gordhandas**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

Se o facto de concluir esta monografia simbolizasse o culminar de 5 anos de curso, teria de agradecer a um leque de pessoas tão vasto que valeria por uma nova monografia. Assim destaco os que foram fulcrais para manter a minha sanidade mental nos últimos tempos! Agradeço desde já ao meu orientador, o Professor Doutor João Rocha, pela orientação, apoio, disponibilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas na realização deste trabalho. Ao Hospital Beatriz Ângelo e aos seus farmacêuticos, pelos conhecimentos transmitidos e prontidão na ajuda, mesmo após o estágio; e à Farmácia Aguiar, e respetivo pessoal, pelos conhecimentos transmitidos e pela amizade.

A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, por todos os conhecimentos transmitidos ao longo deste percurso. Ao NECIFARM, à AAUalg, à APEF e à EPSA pela oportunidade de aliar ao meu percurso académico, o associativismo que em muito contribuiu para o meu crescimento sociopolítico, sem descurar todas as amizades criadas com colegas de MICF ao longo de Portugal e da Europa.

Agradeço aos meus amigos também, por tudo. Aqueles de sempre: o Bernardo Varela, o Gonçalo Tomé, o Tiago Pereirinha, à Bruna Ferreira e ao Pompeu Santos, e aqueles que conheci no Algarve (a lista é demasiado extensa; levo de vocês lembranças para a vida e lições daquelas que não se encontram em livros, hoje, são, uma nova extensão da família). Contudo deixo um agradecimento especial ao Diogo Rodrigues e ao Dinis Relva pelos 5 anos de confidências e cumplicidade. Um grande obrigado à Daniela Albano e à Ana Garcia pela paciência por lerem este vasto trabalho; ao Nuno Lopes pela integração na FFUL, fazendo com que o *Almeida Garrett* valesse a pena. Não me posso deixar de referir os que já emigraram, mas que estão sempre presentes, todo o apoio de Taiwan, Madagáscar e de Londres foi essencial! Obrigado a todos pela paciência, amizade e companheirismo.

À minha família, não caberiam todos os agradecimentos do mundo aqui pelo apoio incondicional e incentivo demonstrado durante estes anos. Por fim dedico esta monografia à minha mãe e à minha irmã. Sem vocês este percurso não teria sido possível, não posso esquecer todos os sacrifícios realizados para este momento ser possível. A confiança que depositaram em mim, acreditando sempre que conseguiria superar todas as metas, um OBRIGADA, com todo o significado e reconhecimento pelo amor, respeito e amizade que lhes tenho.

## **Resumo**

Desde o terceiro milénio de a.C. que a *Cannabis sativa* é usada para fins terapêuticos, no entanto o leque variado de substâncias ativas e a natureza lipídica dos fitocannabinoides constituiu um obstáculo à sua caracterização.

Nos últimos 20 anos, com a descoberta do sistema canabinoide endógeno (ECS) tem existido uma investigação ativa de forma a compreender os mecanismos de ação que medeiam os efeitos desta planta, estando a comunidade científica focada na investigação do seu potencial clínico enquanto opção farmacológica.

Quando ativados, os recetores canabinoides (CB1, CB2) interferem com um leque variado de vias de sinalização de forma a exercerem os seus efeitos nos diferentes tecidos e órgãos estando assim, a sinalização canabinoide envolta num vasto conjunto de processos fisiológicos.

Tendo presente que os endocannabinoides constituem um sistema distinto de sinalização nas diversas funções fisiológicas, a modulação dos recetores canabinoides apresenta interesse clínico em diversas condições fisiopatológicas: síntese de fármacos que modulam o sinal canabinoide por ativação ou inibição dos recetores canabinoides e das enzimas que sintetizam e degradam os endocannabinoides, sendo que a sua utilização recai principalmente sobre os agonistas/antagonistas dos recetores canabinoides e os potenciadores da ação dos endocannabinoides recorrendo à inibição da sua recaptação ou das enzimas de degradação.

Na atualidade, em alguns países, os derivados de canábis já constituem uma alternativa farmacológica, como por exemplo, o Cesamet<sup>®</sup>, Acomplia<sup>®</sup> e o Sativex<sup>®</sup>.

Esta monografia pretende debruçar-se numa fase inicial sobre os estudos realizados e utilizações terapêuticas dos agonistas e quais as alternativas para ultrapassar os efeitos secundários de forma potencializar o seu valor terapêutico. Numa segunda fase pretende-se analisar o impacto nível sociopolítico-económico dos derivados da canábis que constituem uma opção farmacológica, tendo, como exemplo, o Sativex<sup>®</sup>.

**Palavras-chave:** Recetores canabinoides CB1 e CB2, Sistema Endocanabinoide, Agonistas canabinoides, Efeitos Terapêuticos, Sativex<sup>®</sup>

## **Abstract**

Ever since the third Millennium B.C, *Cannabis sativa* has been used for medicinal purposes. However, the wide range of active substances and its phytocannabinoids lipid nature, presents as an obstacle to its characterization.

In the past twenty years, with the discovery of the endogenous cannabinoid system (ECS), there has been an active investigation by the scientific community in order to understand the active mechanisms that mediate this plant. In addition, these researches are focused on the plants potential as a pharmaceutical.

When activated, the cannabinoids receptors (CB1 and CB2) interfere with signalling routes, so that they can carry out their effects. Hence, different organs and tissues are affected by the receptors, being the cannabinoid signalling involved in a wide variety of physiological processes.

Taking into account that the cannabinoids are part of a distinct organism signalling system, the shaping of its receptors has been spotted as a potential for different pathophysiological purposes. These include, pharmaceuticals that shape the cannabinoids signalling system by activation or inhibition of the receptors and of the enzymes, enabling the systemization and degradation of the endocannabinoid). Moreover, its real usage falls mainly upon the agonists/antagonists of the receptors and the enhancing power of the endocannabinoids by making use of the restrictions related to its capture and the degrading enzymes.

Recently, in some countries, the cannabis derivatives already constitute a pharmacological alternative. Such as Cesamet<sup>®</sup>, Rimbonant<sup>®</sup> and Sativex<sup>®</sup>.

Firstly, this dissertation aims to present studies made on therapeutical usage of the agonists and its alternatives to overcome secondary effects in order to maximise the potential of the agonists therapeutical value. Secondly, a more detailed analysis on the social-political-economical perspective will be made in regard to the usage of the cannabis derivatives, the use of Sativex will be taken as the discussed example.

**Key-words:**Cannabinoids Receptors CB1 and CB2), Endogenous Cannabinoid System, cannabinoid agonists, Therapeutic Effects,Sativex<sup>®</sup>

## **Índice**

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice Figuras .....	ix
Índice de Tabelas .....	ix
Lista de abreviaturas e siglas .....	xi
1) Contextualização Histórica .....	1
2) Introdução ao Sistema Endocanabinoide .....	3
2.1 Recetores canabinoides .....	4
2.1.1 Recetores canabinoides CB1 .....	4
2.1.2 Recetores canabinoides CB2 .....	5
2.2 Ligandos dos Recetores canabinoides .....	5
2.2.1 Antagonistas dos recetores canabinoides .....	6
2.2.2 Agonistas dos recetores canabinoides .....	7
3) Efeitos dos agonistas canabinoides na terapêutica.....	10
3.1 Glaucoma.....	10
3.1.1 Efeito dos canabinoides na pressão intraocular (IOP).....	10
3.1.2 Efeitos de canabinoides por administração tópica.....	10
3.1.3 Propriedades neuro protetoras dos canabinoides.....	11
3.2 A terapêutica endocanabinoide no cancro .....	12
3.3 O efeito dos endocanabinoides no apetite.....	13
3.4 Esclerose Múltipla (EM).....	15
3.4.1 Efeitos dos canabinoides e o seu potencial terapêutico na EM.....	15
3.5 Modulação da dor .....	18
3.5.1 Localização de recetores.....	19
3.5.2 Efeitos antinociceptivos dos agonistas dos endocanabinoides .....	19
4) Medicamentos baseados na modulação do sistema endocabinoide .....	22
4.1 Análogos do THC: Marinol <sup>®</sup> , Cesamet <sup>®</sup> e Acomplia <sup>®</sup> .....	22
4.2 À descoberta do Sativex <sup>®</sup> .....	25
4.2.1 Mecanismo de Ação do THC e CBD .....	26
4.2.2 Dosagem e Titulação .....	26
4.2.3 Eficácia Clínica.....	27
4.2.4 Efeitos no sono .....	31

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

4.2.5	Reações adversas .....	31
4.2.6	Segurança e Tolerabilidade .....	32
4.2.7	Intoxicação.....	32
4.2.8	Potencial abuso do Sativex® .....	32
5)	Perspetiva sociopolítica-económica dos medicamentos canabinoides – Exemplo prático: Sativex® .....	33
5.1	Requisitos regulamentares .....	33
5.2	O olhar da sociedade para a planta da marijuana.....	33
5.3	A importância dos estudos fármaco económicos.....	36
5.3.1	A relação custo-benefício do Sativex® .....	36
5.3.2	Opções de terapêutica.....	37
5.3.3	Avaliação económica.....	37
5.3.4	Modelo de Markov .....	38
5.3.5	Dados relativos à eficácia clínica .....	39
5.3.6	Impacto dos efeitos adversos.....	40
5.3.7	Qualidade de Vida .....	40
5.3.8	Custos .....	40
5.3.9	Considerações do estudo .....	41
5.3.10	Limitações .....	42
5.3.11	Estratégias para a rentabilização do Sativex® num futuro próximo .....	43
6)	Conclusão .....	45
7)	Referências.....	47
8)	Anexos.....	54

## Índice Figuras

<b>Figura 1.1</b> - Número de publicações sobre <i>cannabinoids in therapeutics</i> adicionadas ao PubMed no período de tempo entre 1970 e 2012.....	2
<b>Figura 2.1</b> - Representação Esquemática do ECS Fonte:(5) .....	6
<b>Figura 4.1</b> - Administração do Sativex®.....	25
<b>Figura 4.2</b> - Comparação dos níveis máximos de THC no plasma ocorridos após administração do Sativex e provenientes do fumo de cânabis .....	26
<b>Figura 4.3</b> - Proporção do número de doentes que apresentaram melhorias $\geq 30\%$ tendo por base a NSA.....	28
<b>Figura 4.4</b> - Alterações ocorridas na avaliação da espasticidade, usando a escala de NSA, na população PP .....	29
<b>Figura 4.5</b> - Evolução dos valores dos sintomas de espasticidade associados à EM na escala de NRS.....	30
<b>Figura 4.6</b> - Resumo do impacto do Sativex® na qualidade do sono .....	31
<b>Figura 5.1</b> - Intoxicação produzida pelo Sativex®.....	35
<b>Figura 5.2</b> -Árvore de decisão ilustrativa das diferentes opções de tratamento para a população em análises. ....	39
<b>Figura 5.3</b> - Modelo de Markov para os estados de transição possíveis quando os doentes são sujeito ao Sativex® .....	39
<b>Figura 5.4</b> - Plano do custo-benefício do Sativex® adicionado à terapêutica versus terapêutica padrão para o tratamento da espasticidade da EM.....	41
<b>Figura 5.5</b> - Curva de aceitabilidade do custo-benefício do Sativex® adicionado à terapêutica vs. terapêutica padrão para o tratamento da espasticidade da EM.....	42

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 4.1</b> - Eventos adversos ocorridos na amostra tratada com Sativex® e placebo..	30
<b>Tabela 5.1</b> – Intoxicação a longo prazo (68 semanas) provocada por Sativex® .....	35
<b>Tabela 8.1</b> – Padrão do período de titulação para a definição da dose ótima de Sativex® .....	54

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

**Tabela 8.2** – Resultados da análise do Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica padrão vs. terapêutica padrão para a espasticidade associada à EM nos últimos 5 anos..... 55

**Tabela 8.3** – Resultados da análise de sensibilidade do Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica padrão vs. terapêutica padrão para a espasticidade associada à EM nos últimos 5 anos Administração do Sativex<sup>®</sup> ..... 56

## Lista de abreviaturas e siglas

**$\Delta^8$ -THC** – delta-8-tetrahydrocannabinol

**$\Delta^9$ -THC** – delta-9-tetrahydrocannabinol

**2-AG** – 2-Araquidonilglicerol

**AA** – Ácido Araquidónico

**AEA** – Anadamida

**CBD** – Canabidiol

**CB<sub>r</sub>** – Recetores Canabinóides

**CBs** – Canabinoides

**DAGL** – Diacyl-glycerol Lípase

**E.U.A** – Estados Unidos da América

**EM** – Esclerose Múltipla

**EMT** – Transportador Membranar dos Endocannabinoides

**EtNH<sub>2</sub>** – Etanolamina

**FAAH** – Fatty Acid Amide Hydrolase

**Gi** – Proteína G inibitória

**Gs** – Proteína G estimulatória

**HU-21011** – Hidroxi-8-THC-Dimetilheptil

**ICER** – Razão Custo/Benefício Incremental (Incremental Cost- Effectiveness Ratio)

**IOP** – Pressão Intraocular

**LC/MS** – Espectroscopia líquida/massa

**MAGL** – Monoacylglycerol Lípase

**NAPE-PLD** – Arachidonoylphosphatidylethanolamine-phospholipase D;

**NAT** – N-cetiltransferase

**NHS** – National Health System, Reino Unido

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

**NRS** – Numerica Rating Scale (Escala de Pontuação Numérica)

**PCR** – Proteína C reativa

**PKA** – Proteína cinase A

**QALY** – Quality Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados Pela Qualidade)

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**VAS** – Visual Analogue Scale (Escala Analógica Visual)

**Vs.** – Versus

## 1) Contextualização Histórica

A canábis é atualmente a droga ilícita mais consumida no mundo. Em Portugal, os últimos dados, referentes ao ano de 2007, indicam que 36% da população entre os 15 e os 64 anos consumiu pelo menos uma vez na vida e ao seu consumo, nesse mesmo ano, foi atribuída uma prevalência de 13% à faixa etária dos 15 aos 16 anos. (1) A sua utilização, iniciou-se, na Índia no 3º milénio a.C., para fins medicinais e não recreativos, como se verifica atualmente. (2) A planta da marijuana, como é vulgarmente conhecida a canábis, começou por ser utilizada na terapêutica para o tratamento da malária, constipação, dor e dismenorrea. Ao longo dos séculos, difundiu-se de um ponto geográfico da Ásia Central, aparecendo nas diferentes farmacopeias da restante Ásia, Médio-Oriente, África do Sul e América do Sul. (3)

A designação de *Cannabis sativa* surgiu em 1542 por Leonhardt Fuchs. (3)

O seu uso na medicina ocidental ocorreu no século XIX, destacando-se a sua introdução na prática da medicina britânica pelo Sir William B. O'Shaughnessy como analgésico, antiespasmódico, antiemético e hipnótico. Em 1854, entrou na farmacopeia dos Estados Unidos da América (E.U.A) e atingiu o seu apogeu na medicina ocidental no final do século XIX. (4)

Contudo o variado leque de substâncias ativas da canábis e a natureza lipídica dos fitocanabinoides correspondeu a um entrave para a sua caracterização.(5)

Somente em 1964 ocorreu o isolamento do seu principal composto ativo, Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), pelo que, até esta descoberta, o uso terapêutico da canábis estendia-se ao uso de partes de plantas. Por esta razão, existia uma elevada variabilidade na dosagem das suas substâncias ativas e, conseqüentemente, dos seus efeitos terapêuticos.(5) Neste mesmo ano caracterizou-se a canábis como uma planta dioica sendo a principal fonte de canabinoides a flor feminina. Os canabinoides não são observados nas raízes, e as folhas e flores constituem as fontes mais ricas de canabinoides THC, e, obviamente, são esses os componentes selecionados para a produção de medicamentos à base de canabinoides. (5)

No início do século XX, a crescente disponibilidade de medicamentos sintéticos, caracterizados por uma composição definida com maior controlo dos efeitos

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

terapêuticos e secundários, marcou o início do declínio do uso da canábis medicinal. (5,6)

O conceito pejorativo e fins recreativos que estavam e estão inerentes à *Cannabis sativa*, contribuíram para a rejeição desta pela classe médica. (5)

Apesar da canábis corresponder a uma das plantas medicinais mais antigas, o uso clínico de canabinoides sintéticos ou extratos tornou-se limitado, e apenas recentemente se começaram a compreender os mecanismos de ação que determinam os efeitos desta planta, com a descoberta do sistema endocanabinoide endógeno (ECS). (5,7)

A descoberta do ECS, corresponde ao marco que possibilita o uso de THC e análogos que modulam o sinal canabinoide como novas estratégias terapêuticas a explorar.

A exaustiva pesquisa do papel deste sistema na homeostasia dos diferentes sistemas biológicos marca a mudança de mentalidades, que pode ser comprovada com o número de referências na base de dados de PubMed (Figura 1.1). (5)

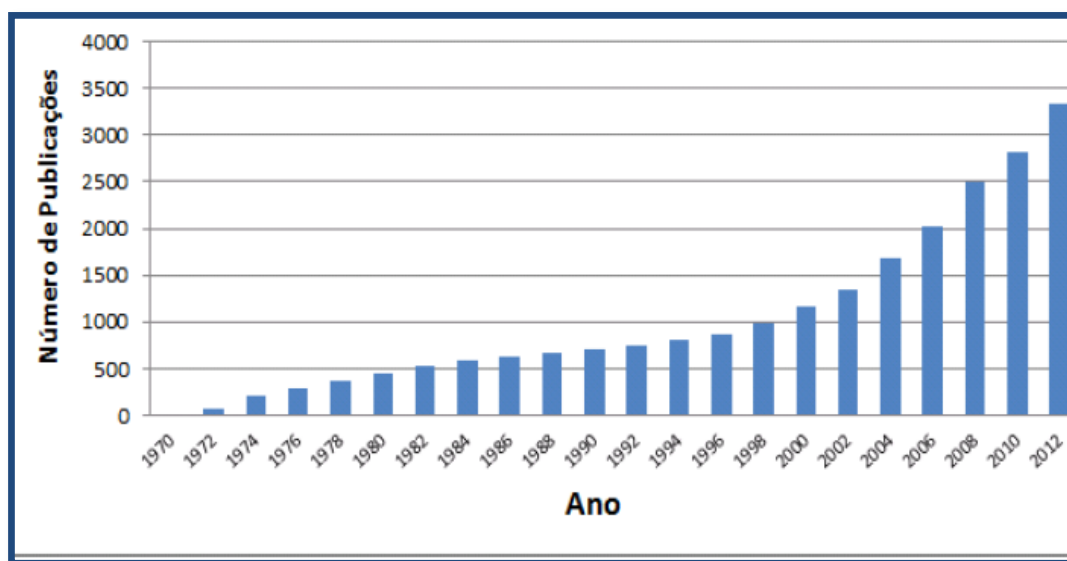


Figura 1.1 - Número de publicações sobre *cannabinoids in therapeutics* adicionadas ao PubMed no período de tempo entre 1970 e 2012. (5)

A análise desta figura permite afirmar que nos últimos dez anos tem sido abundante o estudo das potencialidades clínicas dos canabinoides, existindo uma investigação ativa para compreender os mecanismos de ação que medeiam os seus efeitos, estando a comunidade científica focada na investigação do seu potencial clínico enquanto opção farmacológica. (2)

## 2) Introdução ao Sistema Endocanabinoide

O termo canabinoides (CBs) é bastante genérico, sendo utilizado na descrição de moléculas, naturais ou artificiais, que ativam os recetores canabinoides. (5) Englobam os fitocannabinoides, endocannabinoides e CBs sintéticos. Os fitocannabinoides correspondem a compostos ativos da planta *Cannabis sativa*, estruturalmente relacionados com o THC; endocannabinoides são ligandos endógenos capazes de ativar os recetores canabinoides (CB<sub>1</sub>) e encontram-se nos sistemas nervoso e imunológico dos animais e seres humanos; os CBs sintéticos, englobam uma variedade de classes químicas distintas que se ligam a recetores de canabinoides. (8)

Destacam-se dois tipos de CB<sub>1</sub>: CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. (7)

Ambos os CB<sub>1</sub> estão associados à superfamília de recetores acoplados a proteínas G e são ativados pela ligação à porção inibitória (G<sub>i</sub> - proteína G inibitória), que por sua vez provoca a inibição da adenilato ciclase e a formação de cAMP, resultando na diminuição de processos de fosforilação que dependem da ativação da proteína cinase A (PKA). (7,9,10,11)

No entanto estes CB<sub>1</sub> diferem na sequência de aminoácidos que os constitui, na distribuição nos tecidos, nos mecanismos de sinalização, e, assim, a afinidade dos mesmos para determinados agonistas e antagonistas é diferente.

A localização de CB<sub>1</sub> no cérebro foi tardia e só ocorreu com o uso de um canabinoide sintético que permitiu a visualização da distribuição autorradiográfica dos CB<sub>1</sub>, que facilitou o conhecimento dos endocannabinoides. (12)

A localização de mRNA de CB<sub>1</sub> no cérebro ocorreu com a clonagem do recetor CB<sub>1</sub> e hibridação *in situ*. No entanto, para a obtenção de uma nítida resolução celular, utilizou-se um anticorpo sérico policlonal específico. (13)

É considerável a relevância das ações destes recetores para o papel dos CBs como moduladores das funções fisiológicas no Sistema Nervoso Central (SNC), onde controlam a libertação de neurotransmissores e, são, assim, responsáveis pelas sinapses nos diferentes sistemas fisiológicos, na pele e microcirculação. (5)

## **2.1 Recetores canabinoides**

### **2.1.1 Recetores canabinoides CB1**

O THC apresenta uma natureza hidrofóbica, e, aliada à sua caracterização tardia, pensava-se que este canabinoide atuava por interação com a membrana celular. Esta linha de raciocínio permaneceu num vasto período de anos sem que se levantassem dúvidas sobre a existência de recetores específicos ou de canabinoides endógenos. No entanto tal barreira foi ultrapassada com o desenvolvimento de análogos do THC que possibilitaram a identificação de possíveis locais de ação de canabinoides a nível cerebral. Em 1988 foi identificado o primeiro recetor, CB1, que era ativado pelo

$\Delta^9$ -THC e seus análogos. (5,6)

Os recetores CB1 localizam-se em diferentes locais do organismo. São predominantemente expresso ao nível do SNC e medeiam os efeitos psicotrópicos dos canabinoides. (14) No SNC, estes estão distribuídos de forma heterogénea: foram encontrados nos terminais dos neurónios nociceptivos aferentes primários e na medula espinal, localizando-se, também, nas zonas que se admite serem responsáveis pelos principais efeitos destes recetores: no córtex cerebral e hipocampo, onde atuam na capacidade cognitiva e memória a curto prazo, e, também, na gânglia basal e cerebelo, intervindo na função motora e movimento. (9,10) Nos tecidos periféricos estão presentes no olho, vasos sanguíneos, tecidos reprodutores e células imunológicas. (7,11)

Os CB1 caracterizam-se pelo facto de apresentarem uma sequência de 472 ou 473 aminoácidos rearranjados numa sequência que difere de qualquer outro recetor e que é quase idêntica no humano, rato e murganho. (7,15) Estes recetores ativam a proteína cinase pelo mitogénio e ligam-se fortemente à fosfolipase C. (9,10)

Contrariamente aos CB2, modulam a atividade de canais iónicos, através da correção da atividade de canais de potássio e inibição de canais de cálcio que são ativados pela despolarização de membrana nos oligodentrócitos. (9,10)

Destaca-se o facto de existirem subtipos de recetores de CB1. Porém, a sua influência na farmacologia dos CBs ainda não foi definida. (7)

### **2.1.2 Recetores canabinoides CB2**

Em 1993 foi identificado o recetor canabinoide CB2, localizado predominantemente em órgãos e tecidos periféricos. (5)

Os linfócitos B, células *natural killer* e monócitos, são exemplos de várias das células do sistema imunológico nas quais estão expressos os recetores CB2. Salienta-se o papel dos CB2 na indução dos linfócitos T pela inibição da adenilato ciclato com consequente redução da concentração intracelular de cAMP. Este facto demonstra a influência destes recetores na regulação de mecanismos de imunossupressão: síntese de citocinas inflamatórias, inibição da proliferação celular e indução da apoptose. (18)

OS CB2 apresentam funções de extrema importância no SNC, expressando-se nas zonas cerebrais responsáveis pelo sistema motor e processos de aprendizagem: hipotálamo, hipocampo, núcleo accumbens e a área ventral tegmental. Também estão presentes nas células da microglia e oligodendrócitos. (10,7)

## **2.2 Ligandos dos Recetores canabinoides**

Após a descoberta do primeiro recetor canabinoide, desenvolveram-se diferentes métodos e ferramentas que permitiram compreender a atividade de um recetor canabinoide consoante a ligação de certos compostos. (5,7)

Após a descoberta de CB1, seguiu-se a descoberta do primeiro endocanabinoide: a anandamida (AEA). Com o passar dos anos deu-se a descoberta de outros endocanabinoides: 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter. Estas moléculas são sintetizadas quando sujeitas a estímulos por percursos membranares e variam em termos de eficácia e afinidade para os recetores CB1 e CB2. (5,7)

Os endocanabinoides com maior relevância são o AEA e o 2-AG. O AEA é sintetizado pelos enzimas N-acetiltransferase (NAT) e depois mediado por uma fosfolipase específica (*arachidonoylphosphatidylethanolamine- phospholipase D*; NAPE-PLD). Já a síntese de 2-AG é mediada por outra lípase (*diacyl- glycerol lípase*; DAGL). (5)

Após a sua síntese, estes ficam disponíveis para atuarem nos recetores canabinoides quando se ligam ao transportador membranares dos endocanabinoides (EMT). Quando sintetizados, estas moléculas são rapidamente degradadas: uma hidrólase das amidas dos ácidos gordos (*fatty acid amide hydrolase*; FAAH) degrada AEA em ácido

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

araquidónico (AA) e etanolamina (EtNH<sub>2</sub>); já 2-AG é degradado a AA e glicerol pelo FAAH ou uma lípase de gliceróis (*monoacylglycerol lípase*; MAGL) (Figura 2.1). (5)

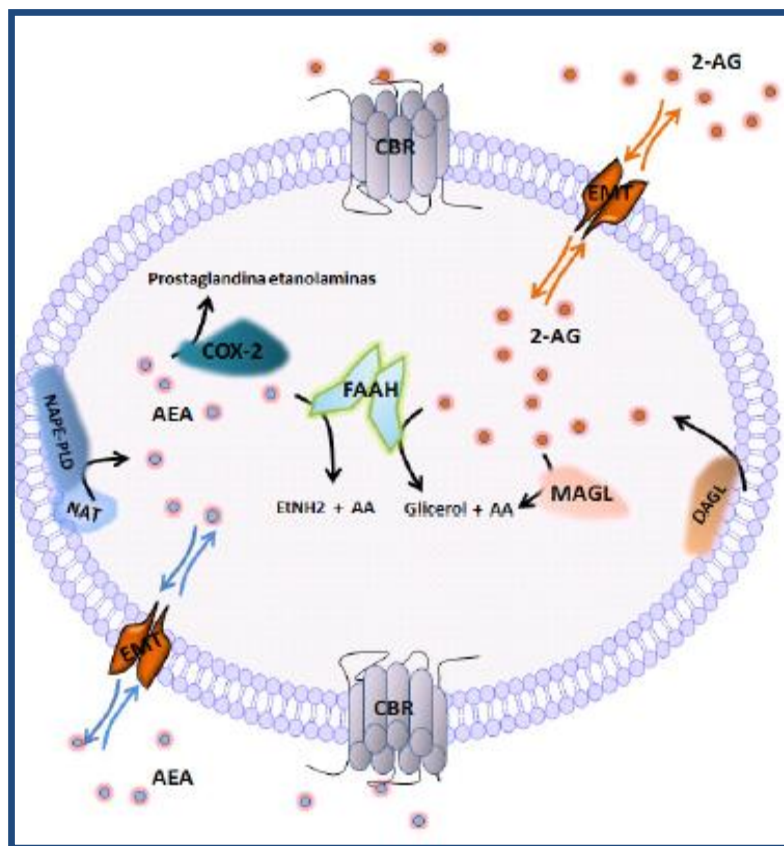


Figura 2.1 - Representação Esquemática do ECS (5)

O ECS é então definido pelos recetores canabinoides, pelos endocanabinoides, pelas enzimas envolvidas no seu metabolismo e pelo EMT. (5)

### 2.2.1 Antagonistas dos recetores canabinoides

Os antagonistas dos recetores canabinoides produzem efeitos opostos aos CBs após ligação ao recetor. (7)

O número de antagonistas dos recetores canabinoides é variado; ainda assim

SR 141716A, AM251, AM281 e LY320135 são os melhores caracterizados até ao presente. (11)

De acordo com a própria definição de antagonistas, todos produzem efeitos contrários aos agonistas dos CBr por diversos mecanismos tais como: antagonismo competitivo nos recetores CB1, agonismo inverso que resulta de uma modulação negativa, possivelmente alostérica, da atividade constitutiva de CB1 em que este é deslocado de

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

um estado ativo para um estado inativo, e por último, mecanismos independentes do recetor CB1. (17)

O primeiro antagonista canabinoide CB1, SR-141716, foi descrito em 1994. Este composto demonstrou ser capaz de reverter a hiperfagia induzida por agonistas canabinoides como o  $\Delta^9$ -THC, e 2-AG. É considerado o antagonista com maior caracterização quer *in vivo*, quer *in vitro*. Este agonista provocou hiperalgesia em modelos *in vivo* de inflamação e dor neuropática, estimulação da motilidade intestinal e redução do apetite em murganhos e ratos. (17)

O seu antagonismo ocorre em sistemas nos quais recetores CB1 tenham sido geneticamente inseridos e naqueles em que estes se expressem de forma natural. O antagonismo de SR141716A é produzido na ausência de qualquer libertação de endocannabinóides. (7)

No que concerne aos antagonistas para os recetores CB2, destacam-se os SR144528 e AM630. Contudo, é necessário continuar a investigar os mecanismos e a estrutura que determinam a atividade antagonista destes. (7)

### 2.2.2 Agonistas dos recetores canabinoides

Existem diversas classes de agonistas, capazes de produzir ligandos endógenos para os recetores dos CBr. (20)

Os agonistas canabinoides podem ser classificados em canabinoides clássicos, canabinoides não-clássicos, aminoalquilindóis e eicosanóides. (20)

Os agonistas dos CBr, clássicos e não clássicos, têm habitualmente centros quirais e estes conferem uma marcada estereosseletividade nos ensaios farmacológicos. (7)

#### 2.2.2.1 Canabinoides Clássicos

Incluem os derivados tricíclicos dibenzopiranos que ocorrem de forma natural na canábis sativa ou análogos sintéticos destes compostos. Os mais estudados são  $\Delta^9$ -THC, delta-8-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^8$ -THC), 11-hidroxi-8-THC-dimetilheptil (HU-210). Os dois primeiros são componentes psicotrópicos da planta e o HU-210 um CB sintético. (11)

O  $\Delta^9$ -THC corresponde ao principal constituinte com efeitos psicotrópicos da canábis, ligando-se aos CBr de forma semelhante no recetor CB1 e CB2. (20) Em ambos os recetores apresenta-se como agonista parcial, no entanto a afinidade para CB1 mesmo

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

que reduzida é superior à afinidade para CB2. Este facto tem grande relevância pois demonstra a existência de diferenças entre os recetores em si e ao mesmo tempo um modelo para a produção de antagonistas para o recetor CB2. (21)

Este composto comporta-se como agonista parcial e o seu efeito máximo, comparativamente ao efeito máximo dos agonistas com atividade intrínseca alta, o CP55940 e *R*-(+)-WIN55212, é bastante menor. (11)

Já o  $\Delta^8$ -THC tem afinidade semelhante ao  $\Delta^9$ -THC para os recetores CB1 e CB2, sendo igualmente um agonista parcial em CB1. (19) O seu análogo HU-210 tem uma atividade intrínseca relativa em CB1 e CB2 que se assemelha aos agonistas altamente eficientes, CP55940 e (+)-WIN55212 e a sua afinidade com os recetores CB1 e CB2 é muito superior à afinidade desses agonistas. (7,9) Este é o agonista de CBr mais potente. (7)

A maioria dos CBs clássicos que se ligam a CB1, também têm afinidade para CB2 mas a diferença está na potência destes compostos. (13,20)

Foi possível verificar uma elevada seletividade de JWH-133, JWH-139 e HU-308 por recetores CB2, provando que é possível a produção de agonistas seletivos para CB2. (7)

### 2.2.2.2 Não clássicos

Corresponde a uma classe de análogos CBS AC-bicíclicos e ACD-tricíclicos, semelhantes ao  $\Delta^9$ -THC, mas sem o anel dihidropirano. (11) Destaca-se o CP55940 que corresponde a um dos maiores agonistas dos CBs e apresenta uma elevada afinidade para CB1 e CB2, apresentando uma maior atividade que  $\Delta^9$ -THC *in vivo*. Este agonista é menos lipofílico que o THC e graças ao mesmo foi possível demonstrar que existem no cérebro locais específicas para a ligação de CBs. (9)

Os canabinoides não clássicos foram desenvolvidos com o objetivo de simplificar a estrutura dos clássicos, mantendo ou melhorando a sua atividade. (11)

### 2.2.2.3 Aminoalquilindóis

Aminoalquilindóis correspondem às primeiras moléculas com atividade canabimimética desenvolvidas sem similaridade com o THC uma vez que são provenientes de análogos da pravadolina. Apresentam menor lipofilicidade. (9)

Os compostos deste grupo apresentam uma grande capacidade para se ligar ao recetor CB1, no entanto possuem elevada afinidade e atividade intrínseca para ambos os CBr.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

(11,21,22) O WIN552122, agonista total de ambos os recetores, corresponde ao exemplo deste grupo mais bem estudado. (9)

### ***2.2.2.4 Eicosanóides***

Os eicosanóides são constituídos pelos endocanabinoides protótipos, AEA e o 2-AG. O éter noladin foi descoberto recentemente mas também faz parte deste grupo de endocanabinoides. (7,15,17,20)

AEA e 2-AG correspondem aos eicosanóides mais estudados, e agem respetivamente como agonista parcial e total em ambos os recetores canabinoides CB1 e CB2. (21)

O AEA apresenta uma atividade relativa intrínseca menor do que os outros CBS (1) e menor em CB2 do que em CB1. (11,18)

### **3) Efeitos dos agonistas canabinoides na terapêutica**

#### **3.1 Glaucoma**

O glaucoma é uma doença neuro degenerativa progressiva, considerada como causa mais comum de cegueira a nível mundial. (23)

##### **3.1.1 Efeito dos canabinoides na pressão intraocular (IOP)**

Os CBs têm um elevado potencial terapêutico para o tratamento do glaucoma uma vez que reduzem a IOP, apresentam propriedades neuro protetoras e restauram a microcirculação. (7)

Vários estudos farmacológicos e histológicos comprovam a existência de um papel direto dos recetores CB1 oculares na redução do IOP induzidos pelos CBs como o canabidiol (CBD), CBs endógenos e CBs sintéticos. No entanto o seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. (24)

Procurando esclarecer se o efeito dos CBs no olho e na IOP se deve ou não a uma ação no SNC, foi levado a cabo um estudo realizado com coelhos. Neles administraram-se bólus de  $\Delta^9$ -THC nos ventrículos cerebrais ou ocorreu a administração intravenosa. Não se verificou qualquer alteração na IOP, demonstrando que o efeito dos CBs era localizado no olho. (25)

Outro estudo mostrou que o uso de SR 141617A antagoniza a ação do agonista CP-55,940 na redução de IOP pelo que a utilização de antagonistas de CB1 correspondem a mais uma evidência da influência dos recetores CB1 induzidos pelos CBs. (25,26)

Uma vez que a aplicação tópica de agonistas CB2 *in vivo* não provocou qualquer efeito na IOP considera-se que este recetor não está envolvido na regulação da IOP. (7)

Ressalva-se que devem ser realizados mais estudos com agonistas específicos de forma a corroborar esta hipótese. (26)

##### **3.1.2 Efeitos de canabinoides por administração tópica**

O tratamento mais comum para doenças de foro oftálmico consiste na administração tópica de gotas. Apesar disso, a administração tópica de canabinoides é restrita devido aos efeitos secundários que acarreta e por não atuar diretamente no local de ação,

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

interior do olho. Somente 5% da dose atinge os tecidos pretendidos e os restantes 95% vão para a circulação sistémica. (15,26)

Para um fármaco penetrar no epitélio da córnea é necessário que seja solúvel no filme aquoso inicial. O WIN55212-2 em ciclodextrinas administrado topicamente mostrou ser eficiente em doentes com glaucoma. Tal prende-se com o facto de as ciclodextrinas apresentarem o seu exterior hidrofílico aumentando a solubilidade em água e, permitindo a penetração dos CBs no epitélio da córnea. As ciclodextrinas permitem contornar a lipoficidade dos CBs que cria problemas nesta via de administração. (26)

### **3.1.3 Propriedades neuro protetoras dos canabinoides**

Por apoptose ocorre a morte de células do gânglio retinal e conseqüentemente a perda de visão no glaucoma. O início da apoptose ocorre por danos axonais no disco ótico por isquémia e que provocam a libertação de glutamato e ativação dos recetores NMDA, que por sua vez, permitem a entrada de cálcio nas células, gerando-se radicais livres que conduzem à morte celular. (15)

Esta perda de visão pode ser melhorada devido às propriedades neuro protetoras dos CBs. O  $\Delta^9$ -THC inibe a libertação de glutamato com o aumento da permeabilidade de  $K^+$  e redução da permeabilidade de  $Ca^{2+}$  e, por sua vez, o HU-211, consegue bloquear os recetores do glutamato NMDA. Ambas as ações são mediadas por recetores pré-sinápticos CB1. Importa referir tanto o  $\Delta^9$ -THC como o HU-211 apresentam propriedades antioxidantes que não são mediadas por CB1, tendo a capacidade de prevenir a morte dos neurónios através da eliminação de radicais livres. (15)

Os CBs têm um elevado potencial terapêutico para o tratamento do glaucoma. Porém, ainda persistem obstáculos como os efeitos adversos que alguns deles provocam, destacando-se os seguintes:

- Curta duração de ação (período de 3 a 4 horas); logo, resultados favoráveis implicam consumo frequente;
- Efeitos a nível do SNC;
- Comprometimento da atividade cognitiva e mental;
- Lesões pulmonares.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

- O uso sistémico reduz a pressão sanguínea podendo ser prejudicial para o nervo ótico. (5)

No futuro deve apostar-se numa formulação de uma preparação tópica estável e efetiva. (62) Uma hipótese é o investimento no CBD e HU-211 que não apresentam o efeito psicotrópico que o  $\Delta^9$ -THC causa após administração. (15)

### **3.2 A terapêutica endocanabinoide no cancro**

O cancro é das doenças mais comuns do presente século. É difícil encontrar uma definição precisa do termo “cancro”, no entanto, de uma forma geral, corresponde a um grupo de doenças caracterizado pelo crescimento descontrolado de células e a sua disseminação de forma anormal. Pode resultar em morte. (27)

Caracteriza-se pelo facto dos mecanismos de obtenção de energia e metabolismo serem diferentes das células saudáveis. Em células cancerígenas o metabolismo passa de oxidativo para glicolítico e os processos para aumentar a síntese de ácidos nucleicos, proteínas e lípidos tornam-se anabólicos. As células tumorais, para produzirem constituintes de membrana, reserva de energia e para a homeostasia de energia, aumentam a síntese de ácidos gordos, sendo que não os adquirem a partir da dieta, como acontece com a maioria dos tecidos. (28,33)

Por outro lado, componentes lipídicos são necessários para gerar mensageiros lipídicos, como por exemplo, endocanabinoides e derivados do ácido araquidónico que regulam importantes processos celulares desde a proliferação à apoptose, passando pelo crescimento, progressão e transformação neoplásica de tumores. (28)

O cancro pode ser tratado de várias formas: cirurgia, radiação, quimioterapia, terapia hormonal, terapia imune, entre outras. (27)

Vários estudos pré-clínicos e clínicos relacionam a utilização de CBs, naturais e sintéticos, com a inibição da dor, vómitos, náuseas associada ao cancro. (28,29)

Os CBs caracterizam-se por inibirem a proliferação celular, prevenção da proliferação do tumor e bloqueio da angiogénese. Com a inibição da proliferação celular, ocorre a paragem do ciclo celular e conseqüentemente a morte celular. A autofagia previne a adesividade celular vascular, invasão e formação de metástases do tumor. Por sua vez a inibição do fornecimento de oxigénio e nutrientes bloqueia a angiogénese. (28)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Consoante o tecido em questão, estes efeitos são mediados por ambos os recetores canabinoides ou são independentes do mesmo. (28)

Vários modelos provaram que o aumento do tónus de endocanabinoides impede o crescimento do tumor, verificando-se que a diminuição do crescimento de tumores na tiroide, colorretal e próstata deve-se ao aumento da concentração local de canabinoides através de inibidores das enzimas de degradação e *re-uptake*. No cancro da próstata, o CAY10401 provoca a inibição de FAAH, diminuindo a invasão dos tecidos pelas células cancerígenas. (28)

Os agonistas de CBs têm um efeito inibitório no crescimento do tumor. Tal é conseguido pelo seu envolvimento nas vias de sinalização através da adenilato ciclase e PKA, ocorrendo assim a redução dos mediadores que promovem a proliferação do tumor. (29)

Diferentes etapas da progressão do tumor conseguem ser inibidas por CBs. Os CB1 e CB2 têm a capacidade de bloquear as vias que se encontram nos tecidos e que são necessárias para as características de migração e invasão do tumor como: FAK-Src-RhoA, metaloproteínas da matriz e inibidor da metaloproteinase 1. (28)

Vários testes comprovaram a sensibilidade de tecidos à atividade antiangiogénica dos CBs. Os endocanabinoides conseguem inibir diretamente a angiogénese pois promovem a apoptose e paragem do ciclo celular das células endoteliais, bem como interferir com as principais vias após ativação de fatores pró-angiogénicos. Estas ações estão diretamente relacionadas com as concentrações de canabinoides: baixas concentrações provocam efeitos pró-proliferativos e altas concentrações são promotoras de apoptose. (28,29)

Apesar do número de CBr estar aumentado no cancro e dos endocanabinoides terem efeitos anti tumorais, são necessários mais testes nesta área uma vez que os CBs são produzidos nas células como resposta a vários estímulos. (28)

### **3.3 O efeito dos endocanabinoides no apetite**

O apetite é uma função biológica particularmente complexa, envolvendo inúmeras interações com um diferente número de mensageiros bioquímicos. (30)

O núcleo accumbens no hipotálamo, corresponde à zona do cérebro associada ao apetite e ao local onde se encontram recetores CB1 e endocanabinoides AEA e 2-AG. (30,31)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Vários estudos realizados com ratos correlacionam o sistema endocanabinoide com o controlo da ingestão de alimentos, destacando-se os seguintes:

- Em ratos alimentados, a administração de AEA provocou o aumento da ingestão de alimentos mediada pelos recetores CB1;
- Ratos alimentados sujeitos a administração de SR14176A e posteriormente de AEA, consoante a dose de SR14176A, manifestaram hiperfagia;
- Ratos sujeitos à administração de 2-AG no núcleo accumbens apresentaram hiperfagia, que estava relacionada com uma redução do tempo entre refeições. (32)

Aos compostos supracitados acresce-se o THC:

- Testes realizados em humanos identificaram este canabinoide como estimulador de apetite, uma vez que após a utilização de canábis, se verifica um aumento de apetite sendo este variável. (20,31)
- Testes realizados em ratos previamente alimentados, o THC aumentou o seu apetite e estes aumentaram o consumo de alimentos. Ressalva-se que o efeito de apetite está dependente da dose de THC. (30)

Outros estudos, que implicaram a administração intraperitoneal de baixas doses de AEA, 2-AG e THC, revelaram algumas mudanças nos neurotransmissores do hipotálamo causadas por restrição na dieta e hiperfagia. (32)

O éter noladín, agonista CB1, que em murganhos provoca hipocinesia, antinociceção, catalepsia e hipotermia foi utilizado num modelo de anorexia nervosa. Neste modelo pretendia-se relacionar a estimulação do apetite em murganhos com restrições na dieta, pelo que se administraram várias doses deste agonista. (33) Doses baixas revelaram um aumento do consumo de alimentos mas sem mudanças de peso e sem deterioração da atividade cognitiva. Doses elevadas não afetaram o consumo de alimentos mas aumentaram a atividade dos murganhos. Assim, estes diminuíram o peso, e, por outro lado, verificou-se deterioração cognitiva. (34)

Supõe-se que a divergência de resultados se deva ao envolvimento de proteína G estimulatória (Gs) e proteína G inibitória (Gi), que, consoante a dose da administração, são ativadas de forma diferente. (34)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Tendo presente a complexidade do processo do controlo de apetite, existe a necessidade de aprofundar o papel do sistema endocanabinoide, dando ênfase à possibilidade de criação de novas terapias para distúrbios alimentares, como a anorexia nervosa.

### **3.4 Esclerose Múltipla (EM)**

A EM é uma doença crónica localizada no SNC que ocorre em jovens adultos, que sintomaticamente resulta em espasticidade, tremor, alteração da função urinária e dor neuropática. (16,24) Estes sintomas derivam da danificação de axónios, alterações nas sinapses e perda de neurónios. (10)

Esta disfunção neurológica traduz a gravidade da doença como consequência da neurodegeneração e por sua vez a desmielinização é responsável pelos ataques e remissões característicos desta doença. (10)

Os CBs endógenos e exógenos, parecem constituir uma boa abordagem para a descoberta de novos alvos terapêuticos para a EM uma vez que estes têm a capacidade de regular a função do sistema imunológico e neuronal. (10) Do ponto de vista neuronal têm a capacidade de regular a transmissão sináptica através de mecanismos pré e pós sinápticos e do ponto de vista imunitário conseguem atuar nas respostas durante a inflamação e alterar a atividade metabólica. (35)

#### **3.4.1 Efeitos dos canabinoides e o seu potencial terapêutico na EM**

Foram realizados vários estudos em modelos animais que permitem relacionar a aplicabilidade do sistema endocanabinoide com EM. (16)

O modelo animal mais utilizado para a investigação da EM é o da Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE). (36)

O uso deste modelo está diretamente relacionado com o facto desta doença autoimune do SNC desencadear uma resposta imunológica mediada por células T dirigidas à mielina central. Além disso, os sinais patológicos têm um elevado número de parencenças incluindo focos perivasculares e periventriculares da inflamação. (36)

O EAE foi aplicado em murganhos para a análise do agonista AEA. O estudo de EAE revelou, no cérebro destes animais níveis elevados de AEA que parecem estar relacionados com um aumento da sua síntese e, conseqüentemente, redução da degradação tal como ocorre na EM. (36)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Relativamente ao 2-AG e ao AEA, no modelo de EAE, estavam reduzidos no cérebro e no fluido cerebrospinal de doentes com EM em estado progressivo ou remissivo.

Os valores elevados da enzima FAAH nas lesões da EM indicavam que os níveis de endocannabinoides deveriam estar baixos. (37)

No modelo de EAE, houve uma pioria do estado clínico do rato, quando os linfócitos T do SNC sofreram uma diminuição de recetores CB2, uma redução de apoptose com conseqüente aumento de proliferação celular e um aumento de citocinas inflamatórias. A ativação dos recetores CB2 provoca um atraso na neuro degeneração e suprime a expressão de CD40 induzida por INF- $\gamma$ , que está relacionada com a produção de citocinas, fagocitose e apresentação de antigénios. Salienta-se assim a ação moduladora da resposta inflamatória por CB2. (38)

Já o CB1 tem um forte papel na neuroprotecção. No modelo EAE, observou-se a sua redução nas regiões cerebrais com controlo sob o sistema motor, gânglios basais e cerebelo. Após a administração de agonistas CB1/CB2 não seletivos em murganhos EAE *wild-type* verificou-se um efeito anti espasticidade, efeito ausente nos murganhos deficientes em recetores CB1. (16)

A ausência de recetores CB1 provoca uma grande perda de mielina e proteínas axonais apontando, assim para um efeito neuro protetor aquando o aumento dos CBs pois permite compensar o dano cerebral. (43)

No que concerne aos agonistas dos CBr com aplicabilidade terapêutica na EM destacam-se AEA e o THC. (38)

O AEA como já se sabe é mediado por recetores CB1e CB2 e protege os neurónios da inflamação resultante nas células na microglia. Já os CBs sintéticos permitem regular a infiltração de linfócitos no SNC inibindo moléculas de adesão como VCAM-1 ativando recetores PPAR- $\gamma$ . (38)

O THC apresenta alguma controvérsia. Por um lado, a sua ação analgésica, antiemética e de relaxamento muscular é favorável no tratamento do EM; por outro, os efeitos psicotrópicos levaram em alguns casos à depressão. (39)

De forma a reverter os efeitos psicotrópicos e aplicar na terapêutica os benefícios do uso do THC conjugou-se o mesmo com CBD. Esta conjugação permitiu a inibição da conversão de  $\Delta^9$ -THC no 11-hidroxi-THC (metabolito psicoativo) e, também um efeito

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

anti-inflamatório e imunomodulador, permitindo o tratamento da espasticidade na EM. (39)

Destaca-se o facto de o CBD potenciar o efeito do TCH através do atraso da sua absorção, reduzindo assim a concentração necessária para a ocorrência de efeitos secundários. (39)

De uma forma geral os resultados de experiências laboratoriais baseadas no modelo EAE revelam a capacidade dos CBs de supressão do sistema imunológico e de melhoria dos sintomas neurológicos. O efeito de neuro proteção apresenta grande relevância na EM, uma vez que os efeitos de imunossupressão só se revelam a doses elevadas e causam efeitos típicos como a: hipotermia e sedação. (39)

A ativação de CB1 é responsável pela sedação. Já a ativação de CB2, por si só, não causa este efeito, devendo-se investir no potencial terapêutico da sua ativação específica. (39)

Nos modelos EAE o aumento de AEA provocou a melhoria de sintomas motores e redução de respostas inflamatórias na medula espinal. Este facto comprovou a hipótese de que a regulação da atividade canabinoide, utilizando como tratamento fármacos modulares de endocannabinoides, constitui uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento da EM, evitando os efeitos indesejáveis da ativação direta de CBs centrais. (39)

Já os estudos realizados em humanos revelaram alguma controvérsia nos efeitos dos CBs. (3) Existe, também, alguma dificuldade em descobrir as mudanças no sistema canabinoide de acordo com a evolução e progressão da doença. (39) Os resultados apresentaram melhorias de dor e espasticidade de forma subjetiva existindo uma lacuna no que concerne a resultados objetivos. (11,16)

Como exemplo, o estudo da potencialidade dos CBs no tratamento da espasticidade característica sintomática desta doença revelou primeiramente resultados inconsistentes baseados numa escala subjetiva, uma grande diversidade de fármacos em estudo e um reduzido número de parâmetros de avaliação. (16) Assim, em estudos mais recentes, com uma melhoria da modelação do design de estudo, a combinação do THC com o CBD revelou uma redução significativa da espasticidade, devido maioritariamente à sua ação analgésica. (24)

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

Estudos duplamente cegos utilizando CBs comprovaram a melhoria sintomática dos doentes, de tal modo significativa, que, atualmente, pondera-se estar presente num possível tratamento sintomático. Existe uma certa dificuldade em descobrir as mudanças do sistema canabinoide consoante a evolução e progressão da doença. No entanto os resultados existentes indicam um efeito neuro protetor dos CBS, pois o seu aumento tem o intuito de compensar o dano cerebral e a sua diminuição seria devida a processos patológicos. (39)

### 3.5 Modulação da dor

Desde a antiguidade que a *Cannabis sativa* é utilizada para o tratamento da dor. (40)

Contudo, somente em investigações recentes com foco nos recetores CB1 é que se tornou possível demonstrar efeitos benéficos, através de diversos estudos realizados em animais que apontaram para a supressão da dor pelos CBs. (6,40,41)

Há que ter presente que a dor é um processo complexo e ainda existe alguma dificuldade para estabelecer o papel específico de cada endocanabinoide envolvido no processo de modulação da mesma. (42)

Estudos pré-clínicos demonstram que os efeitos anticoncetivos após a estimulação de CBr constituem a base que identifica que os endocanabinoides permitem a supressão da dor, uma vez que nestes estudos houve uma redução ou eliminação da dor. (42)

Um teste que expunha cães ao fumo da canábis através de um dispositivo, permitiu a observação de vários efeitos típicos dos CBs. Aqui destaca-se, o facto de estes animais não terem reagido a picadas de alfinete. (42)

Em modelos de dor aguda, os CBs foram altamente efetivos contra a dor mecânica e química, para além da térmica. (42)

Estudos que utilizaram ratos anestesiados e analisaram as respostas de ambos os neurónios, nociceptivos e não nociceptivos, a uma variedade de estímulos permitiram concluir que os CBs suprimem a resposta sensorial a estímulos nocivos. (42) Os CBs atenuaram as respostas celulares aos estímulos nocivos com as seguintes características: supressão das respostas neurofisiológicas a todo o tipo de estímulo nociceptivo testado, efeito que ocorreu a baixas doses ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) com WIN 55212-2, elevada eficácia com mais de 80% de redução de resposta, bloqueio da supressão com o antagonista de recetores CB1, SR141716A, e supressão dos estímulos em neurónios que respondem a

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

estímulos suaves e prejudiciais bem como em neurónios nociceptivos que respondem apenas a estímulos nocivos. (42)

Os neurónios nociceptivos talâmicos ou espinais apresentaram respostas semelhantes de supressão pelos CBs. (42)

Contudo os CBs falharam na alteração de resposta em neurónios mecanorreceptivos de baixo limiar e, foi verificada a supressão da resposta neuronal exagerada característica após um estímulo nocivo repetido. (42)

### **3.5.1 Localização de recetores**

A localização dos recetores e marcadores CBs em tecidos que medeiam a resposta à dor determina o papel dos CBs na modulação da dor. (42)

Os recetores CB1 localizam-se nas áreas consideradas alvos periféricos, cerebrais e da medula espinal pelas quais os CBs têm a capacidade de interagir com os recetores e modular a dor. (43)

Encontram-se no gânglio da raiz dorsal, local do qual são transportados para os terminais periféricos dos neurónios aferentes primários e para as lâminas superficiais da medula espinal. (44)

Localizam-se também nas áreas responsáveis pela supressão da resposta da medula espinal a estímulos nocivos: substância cinzenta periaquetudal e área rostral ventrolateral da medula oblonga. (44)

No que concerne aos recetores CB2, a sua localização é principalmente nos tecidos imunológicos, tecidos que têm um grande papel enquanto mediadores inflamatórios na resposta à dor. (44)

### **3.5.2 Efeitos antinociceptivos dos agonistas dos endocannabinoides**

Os agonistas dos endocannabinoides, AEA, 2-AG e éter noladin também apresentam um papel modulador no processo da dor. (41)

#### **3.5.2.1 Efeitos antinociceptivos do AEA**

AEA é um agonista parcial com capacidade de ligação para CB1 e para CB2. Numa experiência realizada em murganhos *knockout*, sem FAAH, após administração de AEA notou-se um grande aumento do efeito analgésico. Contudo estes efeitos foram revertidos pelo antagonista CB1 SR14176A. (45) Verificou-se que a administração

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

sistémica de AEA provocou efeitos anti nociceptivos; no entanto, por ser considerado um fármaco fraco estes não foram bloqueados pelo antagonista e foi rapidamente hidrolisada pela FAAH a etalonamina e ácido araquidónico. Os análogos de AEA, como por exemplo a metanandamida, apesar de produzirem antinocicepção a partir dos recetores CB1, apresentam um comportamento diferente de AEA. O teste de ratos *knockout* de FAAH mencionado anteriormente permitiu concluir que os efeitos anti nociceptivos mediados por CB1, do AEA, e, dos seus análogos ocorrem se a libertação de AEA se der nos locais corretos: cérebro, medula espinal e via periférica. (42)

Tendo presente que a substância cinzenta periaquedutal contém uma grande quantidade de recetores de CB1 que interferem na modulação da dor, seria de esperar a presença de CBS. (43) Foi, assim, realizada a estimulação elétrica desta área do cérebro com a introdução de uma sonda de microdialise entre os elétrodos bipolares de estimulação. A análise do microdializado por LC/MS (espectroscopia líquida/massa) revelou grandes quantidades de AEA durante a estimulação elétrica. (46)

Esta análise sugere portanto a possibilidade destes endocannabinoides reduzirem a sensibilidade à dor. Importa referir, no entanto, que são necessários estudos mais aprofundados. (45,46)

### **3.5.2.2 Efeitos antinociceptivos do 2-AG**

Existe evidência de que o composto 2-AG é um agonista de CB1 e CB2 e que exhibe uma maior atividade relativa intrínseca do que AEA em ambos os recetores. (9,11,47,48)

O 2-AG tem maior afinidade para CB1 do que CB2, correspondendo esta afinidade com a de AEA quando esta se encontra protegida da hidrólise enzimática. (11)

Para verificar o efeito deste agonista na modulação da dor realizou-se a remoção da cauda dos murganhos após a administração IV de 2-AG. Este teste, que exige a redução de reações reflexas da medula espinal, revelou que a administração conduziu à supressão da dor. (49)

No entanto uma vez que não foram realizados testes com o antagonista SR141716A não se sabe se metabolitos que não atuem em CB1 possam provocar o efeito de redução da dor. (49)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Para a supressão de dor por estímulo elétrico a administração de doses de 2-AG foi negativa, mas quando a administração foi feita com substâncias não canabinoides mas com estrutura química idêntica, 2-linoleoilglicerol e 2-palmitoilglicerol, ocorreu a supressão da dor. (48)

Assim pode afirmar-se que o efeito do 2-AG ainda não está bem estabelecido bem como não está definido se os seus efeitos são mediados por CB1.

### ***3.5.2.3 Efeitos antinociceptivos do Éter Noladin***

Estudos revelaram que após a administração sistémica de éter noladin os murganhos não sentiram dor quando sujeitos a um teste térmico. (42)

Uma vez que é um endocanabinoide recente, a sua relação com a dor ainda não é bem conhecida. Pensa-se que este exista em maior quantidade no tálamo, no entanto a sua ação em CBr não está bem esclarecida. (50)

## **4) Medicamentos baseados na modulação do sistema endocabinoide**

Desde a antiguidade a canábis é utilizada para fins terapêuticos, mas, atualmente, devido às propriedades psicoativas provenientes do THC, a sua aplicação terapêutica é bastante restrita apesar de existirem vários estudos que confirmam a sua segurança e baixa toxicidade. (5)

Nos últimos anos os canabinoides sintéticos têm sido vistos como uma boa opção farmacológica pela comunidade médica. Por volta da década de 80, nos E.U.A e Canadá, ocorreu a reintrodução do THC e dos seus análogos na clínica. Surgiram, assim, os primeiros fármacos com capacidade para modelar o sistema endocanabinoide. (5)

Ao contrário da maioria dos fármacos, a maioria das atividades farmacológicas dos CBs foram descritas primeiramente em humanos antes de serem investigadas em modelos experimentais animais. Esta particularidade, deve-se ao uso da canábis para fins recreativos que ocorre desde a antiguidade até à atualidade. (2,5)

### **4.1 Análogos do THC: Marinol<sup>®</sup>, Cesamet<sup>®</sup> e Acomplia<sup>®</sup>**

Em 1992 foi introduzido no mercado o dronabinol, canabinoide sintético derivado do THC, sob a designação de Marinol<sup>®</sup>, comercializado pela *Abbott Laboratories*. Este fármaco, com forma farmacêutica de cápsulas, primeiramente foi utilizado em doentes oncológicos para o tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, e, para a estimulação do apetite. Atualmente a sua aplicabilidade terapêutica também abrange doentes seropositivos. (5) Nestes doentes é principalmente usado para tratar a anorexia que ocorre em 18% destes doentes; esta doença provoca um decréscimo da qualidade de vida, da taxa de sobrevivência e, ainda, pode exacerbar a doença primária. (50)

Vários estudos clínicos foram desenvolvidos com doentes com anorexia derivada da SIDA. (55) Um estudo duplamente-cego com a duração de 6 semanas controlado por placebo, envolveu 139 doentes com anorexia como consequência da SIDA. Estes doentes foram sujeitos a 5 mg/dia de dronabinol que revelou um aumento do apetite, diminuição de náuseas, melhoria do estado de espírito e a manutenção do peso. Os doentes que receberam placebo tiveram em média uma perda de 0.4 kg. Realizou-se um estudo de seguimento em 94 indivíduos que foram sujeitos a este tratamento num

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

período de 12 meses. Neste estudo a maioria dos efeitos adversos associados aos canabinoides não foram verificados, existiu uma boa tolerância e não ocorreram alterações significativas nos parâmetros hematológicos, comprovando a eficácia terapêutica do dronabinol. (51,52)

Posteriormente surgiu outro análogo sintético do THC, a nabilona, que apresenta o mesmo uso terapêutico que o dronabinol: estimulação de apetite e antiemético em doentes com SIDA e doentes oncológicos. A nabilona é distribuída pela *Valeant Pharmaceuticals Internacional* com nome comercial de Cesamet<sup>®</sup>. (5)

O Cesamet<sup>®</sup> e o Marinol<sup>®</sup> são utilizados há vários anos no Reino Unido e no Canadá, não apresentando, até ao momento, registos de intoxicação e dependência, contudo não são comercializados em Portugal.(5)

Em junho de 2006 foi introduzido no mercado um medicamento que pretendia curar a epidemia do século XX, a obesidade, através da diminuição do apetite, o rimonabant, com nome comercial Acomplia<sup>®</sup>. (5)

Vários estudos revelaram que o bloqueio dos recetores CBs permite controlar o apetite, contribuindo para a introdução deste medicamento no mercado. Experiências realizadas com o antagonista do CB1, SR-141716A, também conhecido por rimonabant, provaram uma menor ingestão de alimentos em animais. Um dos modelos animais utilizados para o estudo do efeito farmacológico após a administração crónica do rimonabant é o de obesidade induzida por dieta (DIO). Sucintamente, este modelo consiste em induzir nos animais uma dieta rica em gordura. Aplicou-se o DIO em ratos que, posteriormente, foram sujeitos a uma administração diária de 10mg/kg deste fármaco num período de 5 semanas. No fim do tratamento, verificou-se, uma redução de peso em 20%, assim como, uma redução de 50% de adiposidade; os valores de ácidos gordos livres e insulina reduziram de tal forma que igualaram os que são encontrados em ratos não-DIO. (53)

Tendo presente o teste anterior e um leque variado de resultados obtidos em modelos animais que indicavam o uso deste antagonista de CB1 como promotor da redução de peso corporal e da massa de tecido adiposo, a companhia farmacêutica Sanofi-Aventis avançou com estudos clínicos do rimonabant em doentes obesos. (54)

Rimonabant foi testado em homens obesos com índice de massa corporal entre 29 e 41 kg/m<sup>2</sup>, durante 16 semanas, num estudo *cross-over* duplamente cego tratado com

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

placebo ou este fármaco (com doses entre 5, 10 e 20 mg/dia). Este estudo demonstrou que o efeito isolado de rimonabant foi capaz de reduzir significativamente o peso corporal bem como a circunferência da cintura. Destaca-se o valor obtido no grupo de indivíduos sujeitos a 20 mg deste fármaco onde a redução média da circunferência da cintura foi de 3,9 cm contra 1,1 cm no grupo placebo. Durante os quatro meses de estudo a tolerância a este antagonista de CB1 foi excelente. (54,59)

Para além da perda de peso, este estudo avaliou uma série de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade, onde foi possível verificar, um aumento médio de HDL e uma redução nos triglicéridos e uma redução da proteína C reativa (PCR), que corresponde a um importante fator preditivo de risco cardiovascular. (54)

Tendo presente as vantagens a nível da perda de peso corporal, da perda de tecido adiposo, e como medicamento na gestão do risco cardiovascular, foi, assim, introduzido no mercado o Acomplia<sup>®</sup>. (55,56)

Este medicamento foi comercializado pela Sanofi-Aventis em mais de 55 países, contudo, a sua autorização de comercialização foi suspensa em outubro de 2008, na União Europeia, por estar associado a um aumento do risco de depressão e ansiedade. Inevitavelmente, a maioria das principais companhias farmacêuticas reduziram o interesse em fármacos que bloqueavam os recetores CB1. (5)

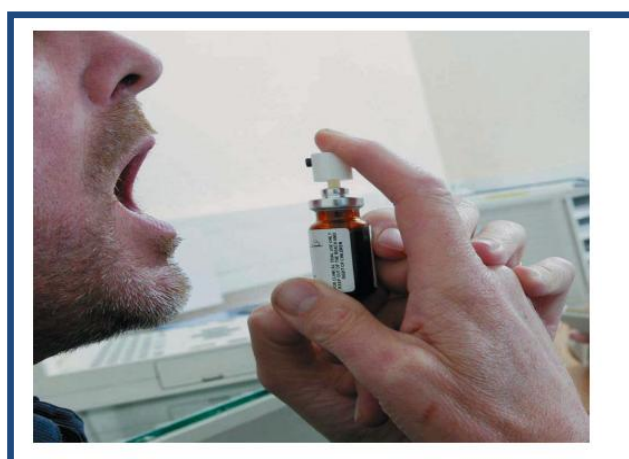
Estudos recentes revelaram que existem estratégias para modular o sistema endocanabinoide de forma a prevenir os efeitos adversos, ansiedade e depressão, que derivam do bloqueio total do CB1. Estes revelaram que indivíduos que sofrem de obesidade têm uma menor expressão de recetores CB1 e uma maior expressão de endocanabinoides, logo uma alternativa terapêutica passa por atenuar-se a produção de endocanabinoides invés do bloqueio total de recetores CB1 para que agonistas parciais consigam manter o nível de eficácia farmacológica e atenuar os efeitos secundários. (54) Por outro lado ensaios clínicos demonstraram que o desenvolvimento de antagonistas do CB1 sem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica constitui uma alternativa terapêutica que permite a diminuição do apetite, diminuição de peso e redução de efeitos adversos. Um exemplo que comprova tal é o LH-21, antagonista do CB1, que comparativamente com o rimonabant apresenta menor penetração no SNC. (57)

## **4.2 À descoberta do Sativex®**

O primeiro medicamento derivado de canabinoides comercializado em Portugal pela *Almirall* sob licença da *GW Pharmaceuticals* tem o nome comercial de Sativex®. Desde junho de 2012 que é utilizado para o tratamento da dor neuropática e rigidez muscular características da EM, podendo ser usado em doentes oncológicos terminais devido ao seu efeito analgésico. (5,58) O Sativex® é indicado somente para doentes com espasticidade moderada a grave, e que até ao momento não responderam de forma positiva a outra medicação anti espástica. (59)

Este medicamento apresenta uma proporção de 1:1 de THC e CBD e está disponível sob a forma de uma solução para pulverização bucal num frasco nebulizador. (Figura 4.1) Cada mililitro da solução para pulverização bucal contém entre 38 a 44 mg e 35 a 42 mg de dois extratos de *Cannabis sativa L*, extraídos das porções da planta que apresentam um elevado número de canabinoides, folha e flor, correspondentes a 27 mg de THC e 25 mg de CBD. Como os CBs são compostos extremamente lipofílicos o número de excipientes que podem ser utilizados para a formulação de medicamentos à base de canábis está limitada; no caso do Sativex® os excipientes usados são etanol anidro, propilenoglicol e óleo de hortelã pimenta. (60)

O Sativex® é produzido a partir de matérias-primas vegetais cultivadas com os *ratio* de canabinoides especificamente definidos. A mistura de extratos definidos asseguram a reprodutibilidade de lote para lote. (61)



**Figura 4.1 - Administração do Sativex® (61)**

#### 4.2.1 Mecanismo de Ação do THC e CBD

O CBD atua em sinergia com o THC, antagonizando os efeitos psicoativos e sedativos do THC, e, do ponto de vista clínico, melhora o relaxamento muscular o que é vantajoso para o tratamento da espasticidade. A conjugação de THC e CBD permite a administração de doses mais elevadas de THC sem potenciar os seus efeitos adversos. (61)

A sua forma farmacêutica exige a administração por via bucal permitindo uma rápida absorção na mucosa oral, e conseqüentemente, um rápido efeito terapêutico. Vários estudos demonstram a eficácia desta via de administração comparativamente à via de inalação. Como se pode verificar na figura 4.2 existe variação das concentrações no plasma após administração bucal do Sativex<sup>®</sup> e de inalação da mesma dose de THC: após administração bucal as concentrações são menores pois a absorção é mais lenta existindo uma maior rapidez na distribuição pelo tecido adiposo. (58) A formulação de pulverização bucal evita, assim, os altos níveis plasmáticos de THC que ocorrem quando o canábis é inalado e que estão associados ao efeitos psicoativos (sedação e euforia). (60,62)

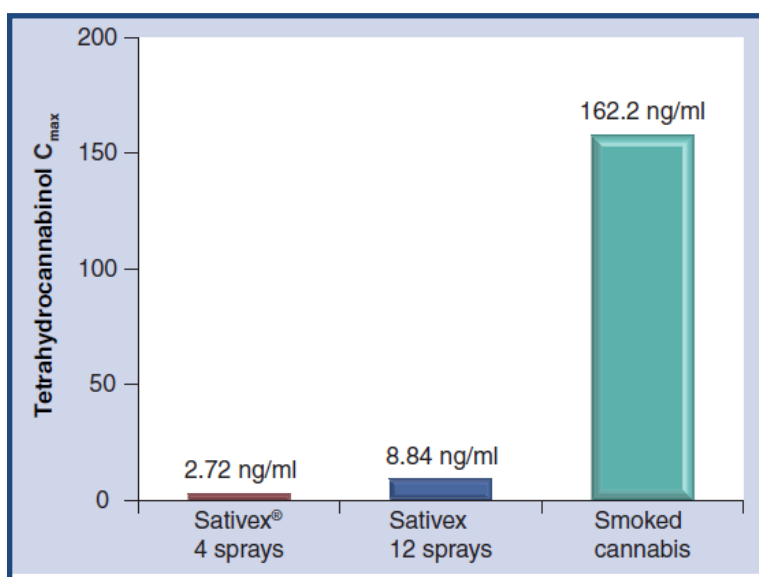


Figura 4.2 – Comparação dos níveis máximos de THC no plasma ocorridos após administração do Sativex e provenientes do fumo de canábis. (61)

#### 4.2.2 Dosagem e Titulação

O uso do Sativex<sup>®</sup> é titulado pelos doentes, sendo a sua frequência de administração determinada pelo tipo, gravidade e frequência dos sintomas que os doentes são confrontados. Existe uma grande importância do acompanhamento pelo médico, pois a

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

administração do Sativex<sup>®</sup> é única em cada doente. Há que ter presente que o número e o momento das pulverizações é variável de doente para doente. (62)

De forma a conseguir-se a dose ótima é essencial um período de titulação. Esta dose é definida no período que decorre nas primeiras duas semanas do tratamento. Por norma o número de pulverizações deve aumentar todos os dias de acordo com um padrão que se encontra em anexo (Tabela 8.1). Ensaios clínicos provaram que a dose mediana de pulverizações em doentes com EM é igual a 8 (a dose média diária foi de 8.3 pulverizações). Doses superiores a 12 pulverizações por dia não são recomendadas. (60)

Após encontrar-se a dose ótima os doentes são aconselhados a mantê-la no entanto podem distribuir as restantes doses consoante a sua própria tolerabilidade e resposta à terapêutica. (60)

A vantagem farmacológica proveniente da flexibilidade da dosagem do medicamento acomoda uma variação interindividual que permite que cada doente ajuste a dose de forma a sujeitar-se a um menor número de efeitos colaterais indesejados. O doente é responsável pela dose e intervalo de dose, usando os seus próprios *endpoints* como marcadores de eficácia e tolerabilidade. O doente promove a própria auto-titulação do Sativex<sup>®</sup> tornando mais fácil atingir a janela terapêutica. Posto isto é possível afirmar que o doente é responsável pelo alívio dos sintomas e minimizar o tempo da ocorrência de efeitos secundários. (63,64)

A resposta do Sativex<sup>®</sup> pelo doente é analisada num período de 4 semanas após o início do tratamento, sendo a terapêutica interrompida caso não se verifique melhoria clínica significativa dos sintomas relacionados com a ocorrência de espasmos. (60)

### 4.2.3 Eficácia Clínica

A eficácia clínica do Sativex<sup>®</sup> foi demonstrada no maior programa de estudos clínicos realizado até ao momento para medicamentos à base de canábis. Os ensaios clínicos decorreram em unidades localizadas no Reino Unido, Roménia, Bélgica, Irlanda e Canadá e incluíram mais de 1500 indivíduos. Os ensaios abrangeram doentes com EM e doentes com dor neuropática. (64)

Para avaliar a eficácia do Sativex<sup>®</sup> para o tratamento da espasticidade derivada da EM foi utilizado como medida primária da eficácia uma Escala de Pontuação Numérica (Numerica Rating Scale – NRS). Esta escala avalia o nível médio dos sintomas de

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

espasticidade durante as 24 horas antecedentes. Esta escala varia de 0 a 10 pontos, na qual 0 é igual à ausência de espasticidade e 10 é o pior estado de espasticidade. (60,63,64)

Destacam-se três estudos que avaliaram o Sativex<sup>®</sup> como terapêutica adjuvante em doentes com espasticidade associada à EM na qual a terapêutica usada para o controlo da mesma não era adequada (principalmente baclofen, tizanidina e/ ou benzodiazepinas). (60,61)

O primeiro ensaio de fase 3 controlado com placebo, durante 6 semanas, incluiu 189 doentes (n=124 equivale ao número de doentes ao qual se adicionou à terapêutica Sativex; e n=65 número de doentes sujeitos a placebo). No fim do estudo houve uma redução significativa dos valores de NRS do Sativex<sup>®</sup> em relação ao placebo (-1.18 vs. -0.63; p=0.048). Posteriormente numa análise de respondedores 40% com Sativex<sup>®</sup> e 22% com placebo (p=0.014) verificou-se que os doentes tratados com Sativex<sup>®</sup> apresentaram uma diminuição de 30% na escala NRS (Figura 4.3). (61)

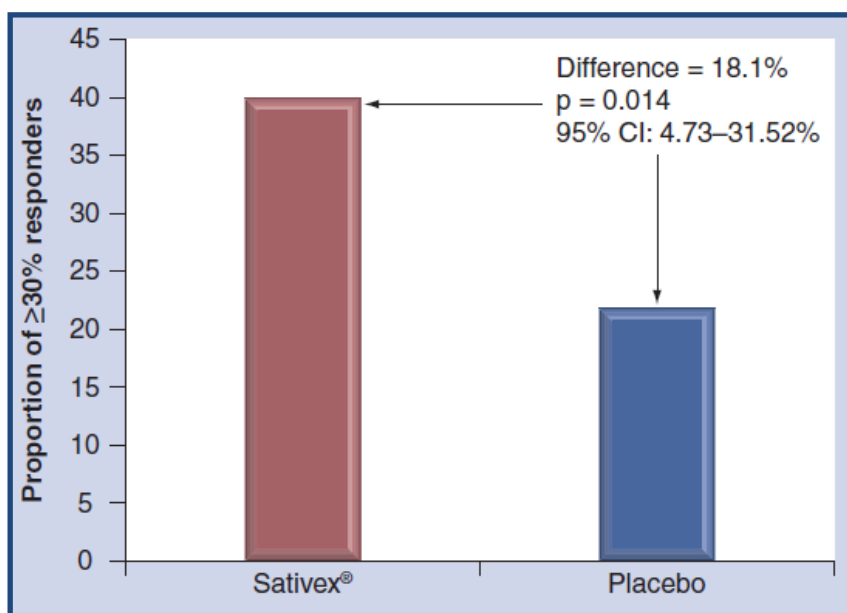


Figura 4.3 – Proporção do número de doentes que apresentaram melhorias  $\geq 30\%$  tendo por base a NSA. Após a realização de ensaios cegos com (n=124) ou placebo (n=65) durante 6 semanas. (61)

Foi realizado um segundo estudo de fase 3 envolvendo 337 doentes (n=167 sujeitos a Sativex<sup>®</sup> e n=170 placebo) durante 15 semanas. Quando este estudo terminou o valor de NRS não apresentava significância estatística, na escala de NRS, pois a diferença em relação ao placebo foi de 0.2 pontos. Tal deveu-se ao facto do efeito do tratamento ter sido parcialmente ocultado através de dados de não respondedores nas análises das

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

alterações médias. Na Análise Por Protocolo (Per-Protocol-PP) que envolveu 79% da população doente, o valor de NRS para a espasticidade reduziu de forma significativa em doentes tratados com Sativex<sup>®</sup> comparativamente com doentes tratados com placebo: -1.3 vs. -0.8 pontos ( $p=0.035$ ). Da mesma forma, a proporção de doentes na população PP com pelo menos uma redução de espasticidade de 30% na escala de NRS foi significativamente mais elevada no grupo tratado com Sativex<sup>®</sup> que o placebo 36% vs. 24% (respondedores,  $p=0.04$ ) (Figura 4.4). (61)

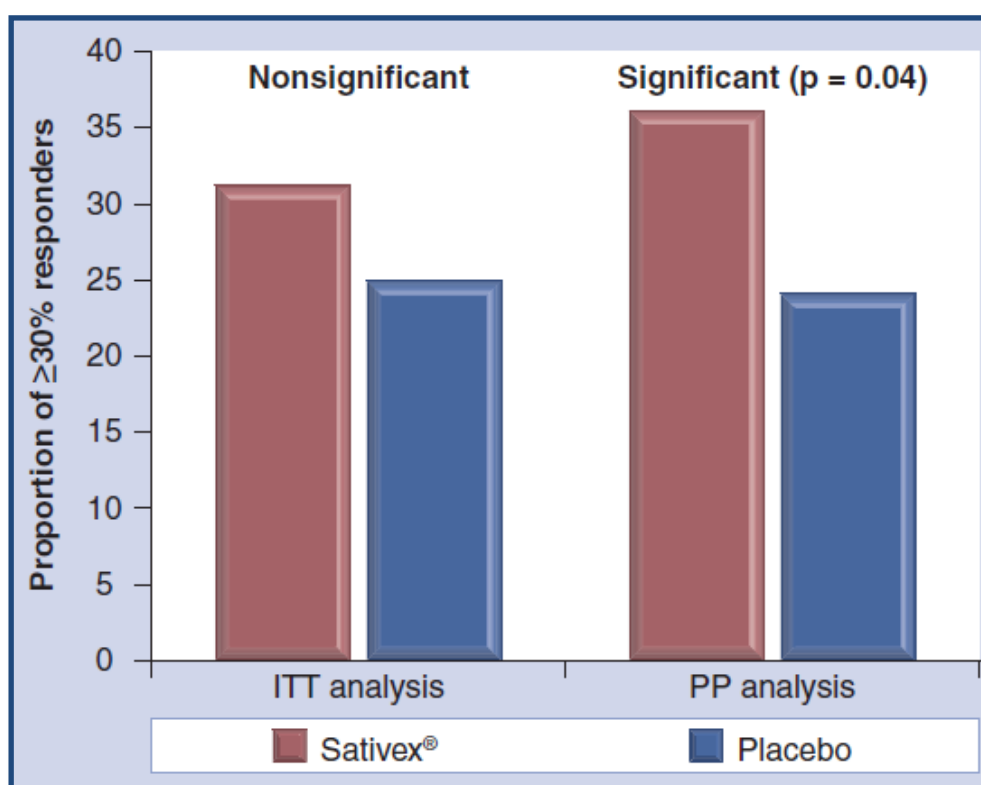


Figura 4.4 – Alterações ocorridas na avaliação da espasticidade, usando a escala de NSA, na população PP. A PP foi avaliada durante 14 semanas, com ensaios duplamente cegos tendo como terapêutica Sativex (n=167) ou placebo (n=170) (61)

Um terceiro ensaio clínico foi realizado com o objetivo de determinar se era benéfico ou não o tratamento em doentes que obtêm uma resposta favorável no início do tratamento. Este ensaio teve a duração de 16 semanas e dividiu-se em duas fases. A primeira fase (fase A) teve a duração de 4 semanas e incluiu 572 doentes com EM e espasticidade que foram sujeitos à terapêutica com Sativex<sup>®</sup> em ocultação simples. Desta fase, 241 doentes apresentaram uma diminuição de sintomas de espasticidade de pelo menos 20% na escala de NRS, e, assim, satisfizeram o critério necessário para a seleção na segunda fase (fase B) do ensaio. De modo aleatório alguns destes doentes continuaram a ser

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

tratados com Sativex<sup>®</sup> e outros mudaram para o placebo num período de 12 semanas num ensaio de dupla-ocultação. No final da fase B, a variação média de NRS foi melhorada em 0.04 pontos no grupo de doentes primeiramente tratado com Sativex<sup>®</sup> no entanto deteriorou-se em 0.81 pontos no grupo placebo (p=0.002) (Figura 4.5).

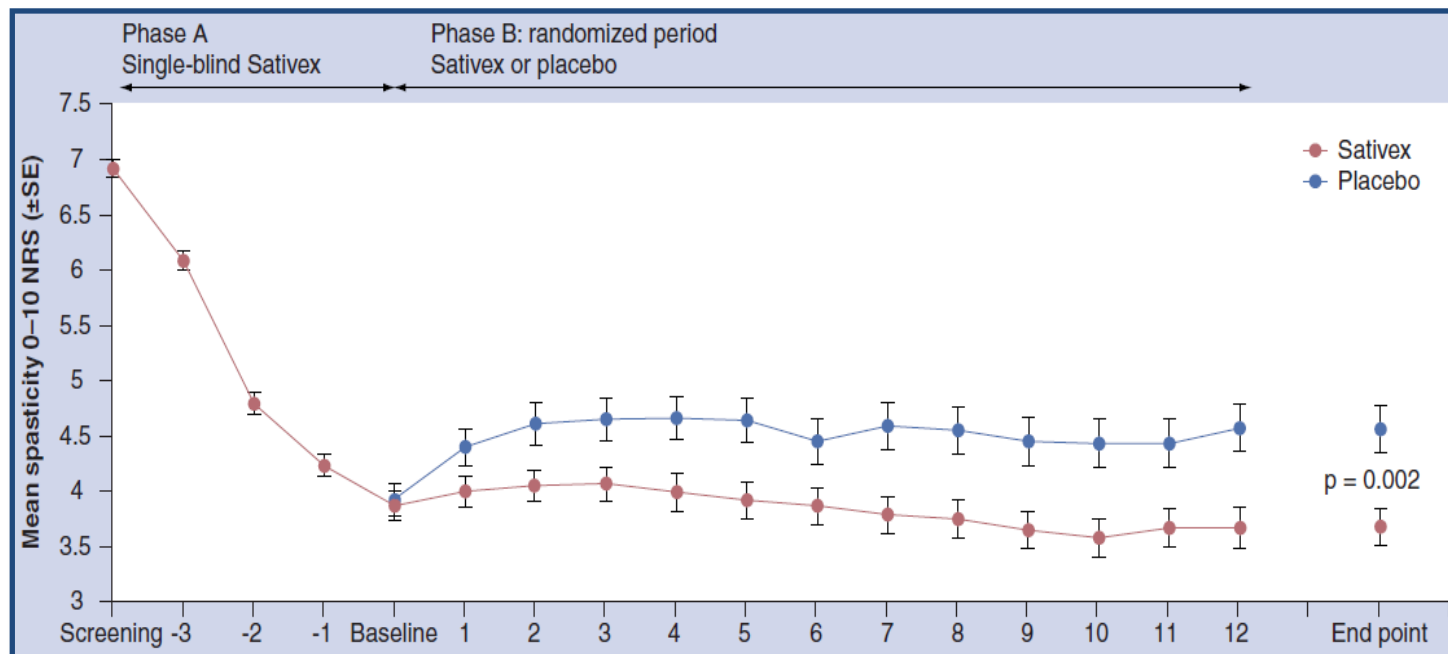


Figura 4.5 - Evolução dos valores dos sintomas de espasticidade associados à EM na escala de NRS. Numa fase inicial de 4 semanas identificaram-se os doentes que responderam de forma positiva à terapêutica do Sativex<sup>®</sup>. Numa segunda fase os mesmos foram submetidos a ensaios duplamente cegos de forma a comparar Sativex<sup>®</sup> e placebo durante 12 semanas. (61)

Quanto à a proporção de doentes que apresentou uma melhoria de  $\geq 30\%$  dos resultados de espasticidade na escala de NRS, durante a fase B, comparativamente aos valores existentes no início da fase A, novamente, verificou-se uma diferença significativa a favor do Sativex<sup>®</sup> (74 vs. 51%, p = 0.003). (61)

Relativamente aos efeitos secundários conforme se verifica na tabela 4.1 estes apresentaram melhoria no grupo de doentes tratados com Sativex<sup>®</sup> na fase B. (61)

Tabela 4.1 - Eventos adversos ocorridos na amostra tratada com Sativex<sup>®</sup> e placebo. Fonte: (61)

Evento Adverso	Sativex <sup>®</sup> (n=805)	Placebo (n=41)
Tonturas	200 (24.8%)	52 (7.0%)
Fadiga	89 (11.1%)	49 (6.6%)
Sonolência	65 (8.1%)	14 (1.9%)

#### 4.2.4 Efeitos no sono

Outra característica que acompanha o alívio dos sintomas conseguido com o Sativex<sup>®</sup> é a melhoria da qualidade de sono. O *endpoint* mais consistente em todos os estudos no que concerne à resposta terapêutica do Sativex<sup>®</sup> foi a melhoria da qualidade de sono/distúrbios de sono relatada pelos doentes com sintomas crónicos. (64,65)

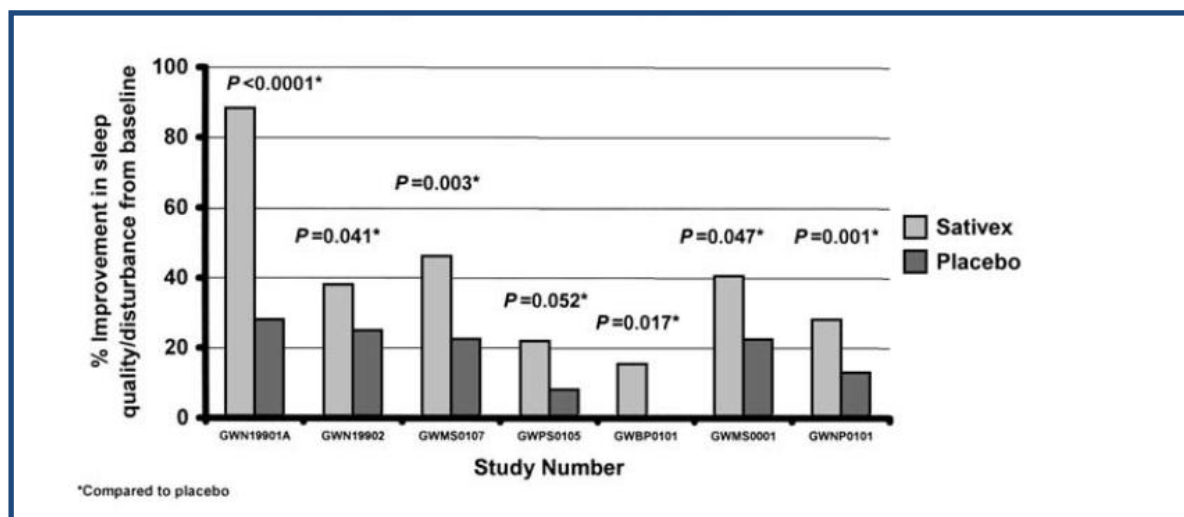


Figura 4.6 - Resumo do impacto do Sativex<sup>®</sup> na qualidade do sono. (65)

É importante realçar que a qualidade de sono tem um grande impacto sobre a qualidade de vida dos doentes com condições crónicas. Em média os estudos com Sativex<sup>®</sup> incluíram uma melhoria de 40% na qualidade do sono. (65)

O Sativex<sup>®</sup> promove o sono sem alterar a arquitetura do sono, mas minimiza os efeitos residuais que possam estar presentes. (65)

#### 4.2.5 Reações adversas

Uma análise sobre a segurança do Sativex<sup>®</sup>, realizada em agosto de 2010, indicou que os efeitos adversos relacionados com o tratamento com a maior taxa de incidência foram tonturas, fadiga ou sonolência. (61) Estes efeitos, geralmente, ocorrem nas primeiras semanas de tratamento são classificados de forma leve a moderada pelos doentes e são rapidamente resolvidos. Por vezes ocorrem efeitos relacionados com a via de administração: doentes sentiram picadas de intensidade ligeira a moderado no local de aplicação; dor e desconforto oral, úlcera bucal e disgeusia. (60)

A maioria dos efeitos adversos desaparece sem tratamento e alguns com a redução da dosagem. A dosagem a longo prazo mantém os benefícios clínicos inicialmente observados. Em alguns casos os benefícios conseguidos com o Sativex<sup>®</sup> permitiram

mesmo aos doentes reduzir doses ou até mesmo parar de tomar outros medicamentos. (61)

#### **4.2.6 Segurança e Tolerabilidade**

Estes parâmetros são de extrema importância quando se faz referência a fármacos usados para o tratamento sintomático uma vez que não devem agravar o estado de saúde do doente. (64)

Os estudos clínicos demonstram que o Sativex<sup>®</sup> apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade bastante aceitável. É geralmente bem tolerado e a flexibilidade oferecida aos doentes garante que eles possam rapidamente e facilmente obter o benefício máximo através da auto-titulação. (60)

#### **4.2.7 Intoxicação**

A análise dos ensaios clínicos conduzidos com o Sativex<sup>®</sup> indica que os efeitos secundários normalmente associados ao uso recreativo da canábis não se verificam. A intoxicação geralmente não é um fator limitante para a maioria dos doentes e quaisquer níveis baixos de intoxicação, relativamente à exposição inicial do doente, tornam-se ainda mais reduzidos após o ajuste da dose. (24,60,61,64)

#### **4.2.8 Potencial abuso do Sativex<sup>®</sup>**

Os ensaios clínicos de Sativex<sup>®</sup> indicam que este não exibe o efeito psicotrópico tipicamente associado ao uso recreativo da canábis. (61)

O Sativex<sup>®</sup> não foi associado a nenhuma síndrome de abstinência e nem sinais de tolerância: doentes quando sujeitos a uma interrupção abrupta do tratamento prolongado não demonstraram nenhum perfil característico de privação. Até ao momento na literatura não existe evidência de mau uso ou abuso deste fármaco e assim a dependência do doente a este medicamento é altamente improvável. (24)

De uma forma geral existe uma janela terapêutica em que os doentes podem receber um benefício significativo com o Sativex<sup>®</sup>, sem efeitos adversos significativos, bem como existe também uma dose que pode provocar efeitos intoxicantes. Não há nenhuma evidência de tolerância e observa-se melhoria dos sintomas quando sujeitos a uma dose estável, revelando melhorias na qualidade do sono, e, conseqüentemente na qualidade de vida. (65,66)

## **5) Perspetiva sociopolítica-económica dos**

### **medicamentos canabinoides – Exemplo prático:**

#### **Sativex<sup>®</sup>**

### **5.1 Requisitos regulamentares**

O desenvolvimento de medicamentos à base de canabinoides está bastante bem documentado. Para serem utilizados na terapêutica, em todo o mundo, os canabinoides, estão sujeitos a um processo rigoroso de requisitos em termos de qualidade, segurança, eficácia e cada vez mais é exigida uma relação custo-benefício positiva. As rigorosas normas farmacêuticas permitem manter a pureza e a estabilidade dos componentes e assegurar a composição uniforme. (67)

A regulamentação tem em conta as Boas Práticas de Laboratório (Good Laboratory Practice-GLP) e as Boas Práticas de Fabrico (Good Manufacturing Practice - GMP) que estão em conformidade com os documentos fornecidos pela Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Consequentemente existe de igual modo controlo de qualidade em todo o processo de fabrico. (68)

Em Portugal, o Infarmed apresenta-se como o instituto público com funções de regular, fiscalizar, introduzir no mercado, comercializar e controlar os medicamentos e outros produtos de saúde no nosso país. (60)

### **5.2 O olhar da sociedade para a planta da marijuana**

A aceitação da canábida é diferente, de acordo com a região do mundo. É talvez o melhor exemplo de como as atitudes sociais variam de país para país, uma vez que esta se encontra no limite entre o legal e o ilegal em vários países. Existem países em que ocorreu a liberalização da marijuana, como no Uruguai, noutros é somente utilizada para fins medicinais, como no Canadá; e em países como a Suécia e a Finlândia o uso da canábida é considerado crime sem qualquer consideração especial dada para o uso desta para fins terapêuticos. (69,71)

Estas diferenças refletem as crenças promulgadas nos meios de comunicação, bem como as políticas e leis sobre a vulgarmente conhecida planta da marijuana. (69,71)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Não sendo esta a razão, de que forma se justifica que um medicamento seja visto como benigno em certo país e perigoso noutro? (69,71,72)

Há que ter presente que, desde sempre, a principal preocupação para o desenvolvimento de medicamentos baseados em canabinoides prende-se com os efeitos psicoativos do  $\Delta^9$ -THC, constituindo a tolerabilidade e segurança de tais medicamentos a principal barreira para o progresso. (2)

Até ao momento os doentes relataram que na maioria das vezes não são capazes de tolerar os medicamentos canabinoides sintéticos disponíveis devido aos seus efeitos secundários. Os doentes receiam o sintoma de intoxicação associado à canábis, isto é, não pretendem que os efeitos sedativos e hipnóticos associados ao THC interfiram com a sua rotina, que muitas vezes já está comprometida com o seu próprio estado de saúde. É importante ter em conta que este sintoma de intoxicação está presente de forma semelhante em muitas outras classes de fármacos, como, nos opióides, benzodiazepinas, entre outros. (73)

No que concerne à intoxicação, a gravidade das reações tem grande importância. Relativamente ao Sativex<sup>®</sup>, como já foi referido, este não só apresenta uma baixa incidência de intoxicação como aquando a sua ocorrência apresenta efeitos com pouca gravidade. (24,60,61,73)

Tendo presente a Escala Analógica Visual (Visual Analogue Scale – VAS) foram realizados estudos para avaliar os efeitos de intoxicação derivados do Sativex<sup>®</sup>. Esta escala assume valores entre 0-100 mm, onde 0 equivale à ausência de intoxicação e 100 a intoxicação extrema. (73)

Como se pode verificar na Figura 4.1 a gravidade máxima de intoxicação após a exposição inicial a este fármaco foi de aproximadamente de 20 mm, tendo como medida de avaliação a escala de VAS. Este valor de gravidade ocorreu no período de titulação inicial (durante as primeiras duas semanas) e diminuiu rapidamente para o valor de 5 mm. Da análise desta figura constata-se que o mesmo ocorreu nos doentes do grupo placebo que foram transferidos para o grupo tratado com o Sativex<sup>®</sup>.

Estes dados, tendo presente a intoxicação a longo termo, figuras 5.1 e tabela 4.2, suportam a ideia de que, apesar de no início do tratamento poder ocorrer uma pequena intoxicação pelos doentes que incluem Sativex<sup>®</sup> na terapêutica, esta diminui ao longo do

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

tempo e a capacidade do doente controlar a sua própria dosagem através da titulação minimiza este tipo de efeitos, permitindo ao doente o ajuste da janela terapêutica. No caso do Sativex<sup>®</sup>, como já foi referido estes sintomas prenderam-se com tonturas ligeiras a moderadas. (73)

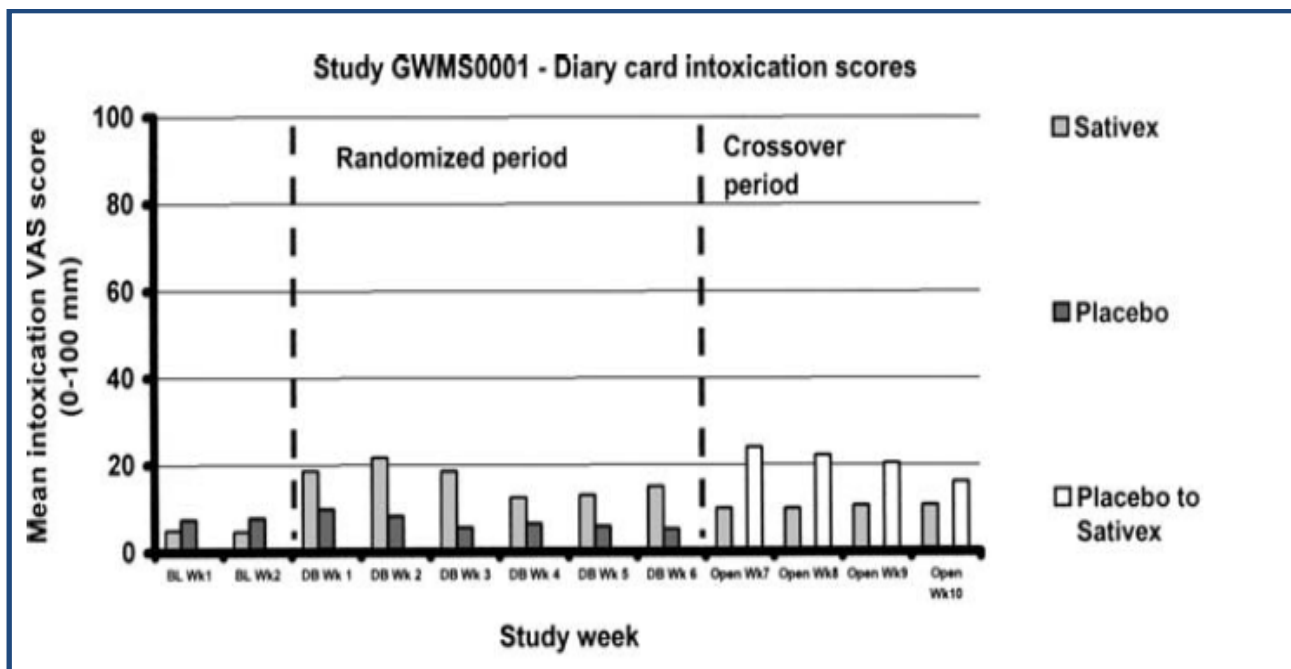


Figura 5.1 - Intoxicação produzida pelo Sativex<sup>®</sup>. Tendo presente os resultados obtidos na escala de VAS. BL: Base-Line; DB: corresponde ao ensaio randomizado; Open: corresponde ao ensaio cruzado entre Sativex<sup>®</sup> e Placebo. (73)

Tabela 5.1 – Intoxicação a longo prazo (68 semanas) provocada por Sativex<sup>®</sup> avaliada pelos doentes utilizando a escala de VAS. (73)

Study week	No. of patients	Mean VAS score	SD	Median	Minimum	Maximum
4	330	4.84	11.69	1	0	75
12	268	3.08	8.33	0	0	62
20	211	2.04	4.75	0	0	35
28	205	2.46	6.26	0	0	42
36	184	2.83	6.77	0	0	45
44	150	3.69	10.54	0	0	77
52	121	2.26	7.29	0	0	50
60	90	1.37	6.02	0	0	53
68	62	1.92	8.94	0	0	69

VAS scale is 0–100 mm, where 0 means no intoxication and 100 is extreme intoxication.

Estudos realizados pela GW demonstraram que existe uma aceitação positiva do Sativex<sup>®</sup>. Cerca de 85% dos doentes, referiram que o alívio dos sintomas de

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

espasticidade promovia um grande impacto na qualidade de vida e aumento da autoestima; dando especial atenção à curta ação deste medicamento e à grande melhoria da qualidade de sono. No entanto existiram também relatos de doentes, 15%, que recusaram esta terapêutica com receio dos efeitos secundários: efeitos psicoativos do THC. (75)

De uma forma geral, tendo presente os dados supracitados nos quais existem algumas evidências em que o consumo terapêutico de canábis pode melhorar os sintomas e, conseqüentemente, a qualidade de vida de determinados grupos de doentes, continua a existir a questão de ilegalidade quanto ao uso desta droga, sendo até o seu consumo punível por lei. (71) Urge a necessidade de arrecadar o maior número de evidências com o objetivo de mudanças de atitudes e leis com o intuito primordial de favorecer as necessidades específicas dos doentes, sem descurar os valores éticos e morais inerentes. (70,71)

### **5.3 A importância dos estudos fármaco económicos**

Atualmente um dos desafios da indústria farmacêutica prende-se com o estabelecer o “valor” económico dos novos produtos farmacêuticos pois a demonstração da eficácia e segurança já não é suficiente. O mercado atual exige uma avaliação dos benefícios económicos, custos e o impacto na qualidade de vida. (76)

Há que esclarecer que os dados económicos não devem ser utilizados de forma isolada como fator de redução de custos, devem ser utilizados de forma a melhorar a eficiência da gestão farmacêutica tendo presente os custos e efeitos das opções escolhidas. (76)

O número de estudos fármaco económicos relativos aos medicamentos canabinoides é bastante reduzido. (77)

#### **5.3.1 A relação custo-benefício do Sativex®**

Um dos estudos mais relevantes até à data foi levado a cabo no Reino Unido em 2012. Este teve como objetivo primordial, estimar a relação custo-benefício do Sativex® enquanto fármaco complementar à terapêutica existente para a anti espasticidade comparativamente com o tratamento padrão levado a cabo para o tratamento deste sintoma em doentes com EM neste país. (78) Relembra-se que este fármaco é adicionado à terapêutica existente para a anti espasticidade quando os doentes não demonstram melhorias com o tratamento padrão. A espasticidade é um sintoma comum

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

da EM e afeta até 90% dos doentes. (16) Este sintoma aumenta com a progressão da doença. (79)

Para a realização desta avaliação fármaco-económica tiveram-se em conta diferentes fatores.

### **5.3.2 Opções de terapêutica**

Nesta análise económica teve-se em conta o tratamento oral padrão para os sintomas de espasticidade dos doentes com EM no Reino Unido que inclui: baclofeno, gabapentina, tizanidina, diazepam, clonazepam e dantroleno. Teve-se em conta os doentes que não respondem a esta terapêutica padrão e posteriormente são sujeitos a uma terapêutica oral que tem como medicamento adicional o Sativex<sup>®</sup>. No entanto a possibilidade dos doentes não responderem à terapêutica padrão nem à terapêutica com Sativex<sup>®</sup>, mas responderam ao tratamento com injeções de toxina botulínica ou com a implantação de bomba intratecal de baclofeno também foi considerada e modelada mas numa análise de sensibilidade (análise que procura determinar o efeito de uma variação de um determinado item no seu valor total). (76,78,80)

### **5.3.3 Avaliação económica**

A relação custo-benefício do Sativex<sup>®</sup> teve em conta duas coortes de doentes, uma sujeita ao Sativex<sup>®</sup> (adicionado à medicação recorrente contra os sintomas de espasticidade) e outra sujeita ao tratamento padrão. A coorte foi composta por 40% de homens e 50% de mulheres, com 50 anos de idade e que apresentavam espasticidade moderada a grave sem apresentar melhoria à terapêutica oral para a anti espasticidade. (78)

O custo total médio para cada coorte foi estimado tendo em conta a perspetiva do NHS (National Health System, Reino Unido) de forma a estimar a qualidade de vida e custos associados tendo presente os dados relativos ao ano de 2009. (78) Para tal, teve-se em conta a qualidade de vida, custos associados com o tempo de resposta terapêutica, o tempo sem resposta terapêutica e a morte. Os valores de QALY (Quality Adjusted Life Years, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) foram estimados tendo em conta os dados da EQ-5D (um instrumento padrão utilizado para medir resultados na área da saúde) de um ensaio clínico relativo ao Sativex<sup>®</sup>. Calculou-se a Razão Custo/Benefício Incremental (Incremental Cost- Effectiveness Ratio – ICER) de forma a estimar o custo adicional por QALY associado ao tratamento do Sativex<sup>®</sup> quando comparado com

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

o tratamento padrão. Assim a relação custo-benefício do Sativex<sup>®</sup> foi estimada avaliando se o ICER encontrava-se acima ou abaixo de um limiar definido como o disposto a pagar pelo tratamento pelo (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) (78,81,82)

### **5.3.4 Modelo de Markov**

Desenvolveu-se um modelo de Markov para acompanhar os doentes desde do início do tratamento até ao fim do mesmo. O horizonte temporal foi igual a 5 anos, considerou-se este intervalo de tempo suficiente para comparar os resultados entre as duas coortes. A árvore de decisão – figura 5.2 – demonstra quais as opções de tratamento para os doentes das duas coortes. Definiram-se doentes com resposta favorável ao tratamento com Sativex<sup>®</sup> os que num intervalo de 4 semanas apresentassem uma redução de aproximadamente 20% dos sintomas na escala NRS. (78)

Quanto ao modelo de Markov sabe-se que apresenta três estados de saúde: os doentes que respondem ao tratamento, os que não respondem e os que morreram (Figura 5.3). Assume-se que os doentes, independentemente do tratamento, só podem estar num estado em qualquer ponto do tempo, como se pode observar na figura 5.3, onde as setas indicam as possíveis transições entre os estados de saúde. Cada ciclo usado neste modelo apresenta 4 semanas, que correspondem ao período mínimo necessário para determinar se um doente está ou não a responder à terapêutica com Sativex<sup>®</sup>. Neste modelo, a eficácia do tratamento, foi estimada mediante a aplicação de diferentes probabilidades de transição, que foram obtidas a partir das diferentes percentagens de doentes que experimentaram os diferentes estados de transição indicados na figura 5.3 e que refletem as mudanças da espasticidade na escala de NRS. (24,78)

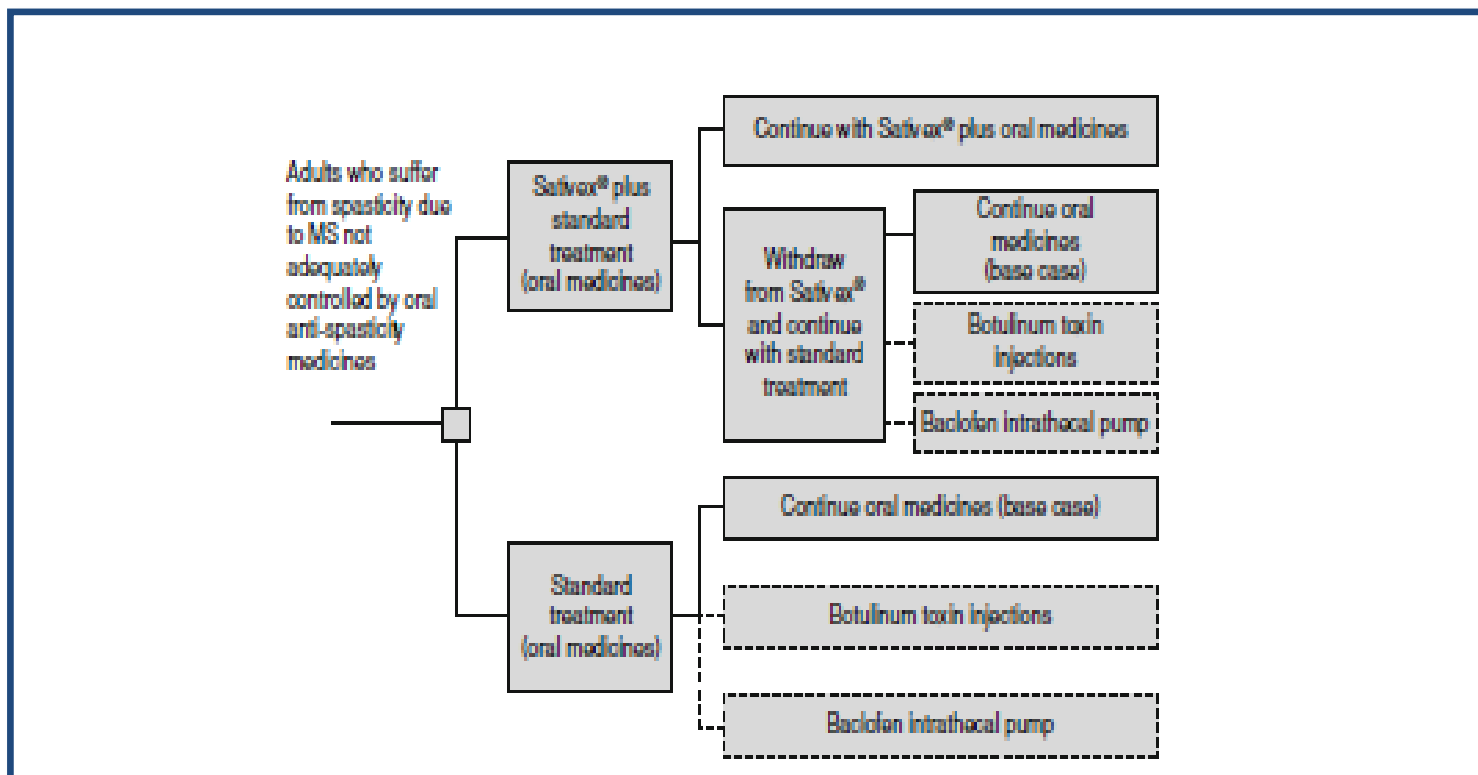


Figura 5.2- Árvore de decisão ilustrativa das diferentes opções de tratamento para a população em análises. As opções de tratamento a tracejado foram exploradas numa análise sensitiva. (78)

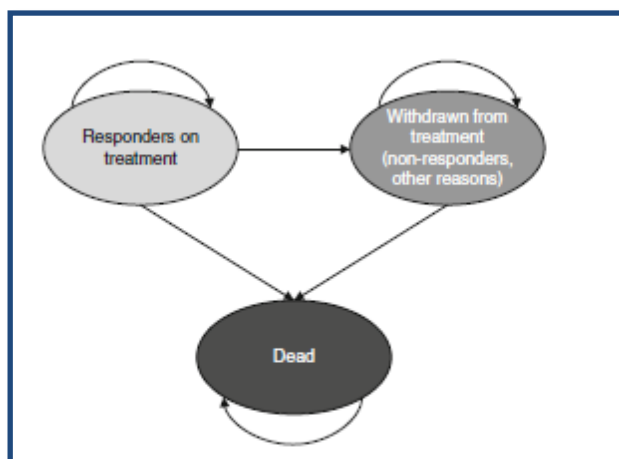


Figura 3.3 - Modelo de Markov para os estados de transição possíveis quando os doentes são sujeito ao Sativex® adicionado à terapêutica tradicional para o combate da espasticidade derivada da EM. (78)

### 5.3.5 Dados relativos à eficácia clínica

A avaliação económica foi baseada num ensaio clínico que teve 2 fases. Na primeira fase todos os doentes foram sujeitos ao Sativex® mas somente os que responderam de

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

forma positiva à terapêutica, 42.13% (241/572), passaram para a segunda fase do ensaio. Na segunda fase os doentes de forma aleatória receberam Sativex<sup>®</sup> ou placebo. Os resultados deste ensaio foram utilizados para estimar as probabilidades de transição da coorte tratada com Sativex<sup>®</sup> durante os primeiros quatro ciclos (16 semanas). (24,78)

Esta foi a alternativa encontrada pois os dados sobre a eficácia do Sativex<sup>®</sup> a longo prazo são escassos. Para extrapolar os resultados do período teste das duas fases, assumiu-se que não ocorreu nenhuma morte ou desistência do tratamento durante o horizonte de tempo para o qual o modelo foi desenhado. (78)

### **5.3.6 Impacto dos efeitos adversos**

Tendo presente dados da literatura assumiu-se que os eventos adversos eram bastante similares entre o grupo sujeito a Sativex<sup>®</sup> e o grupo placebo e assim definiu-se que estes eram iguais nas duas cortes e não foram incluídos nos custos. (78)

### **5.3.7 Qualidade de Vida**

Considerou-se que quer os doentes que respondem ao tratamento e os que não respondem apresentam diferentes níveis de qualidade de vida que se refletem em diferentes pesos de utilidade nestes dois estados de saúde. Os pesos de utilidade dos doentes que responderam e não responderam ao tratamento foram baseados nos valores de utilidade do índice EQ-5D recolhido através de ensaios clínicos randomizados reportados por Montalbán and Wright. (78) O valor de utilidade para os doentes que não responderam ao tratamento é de 0.48 e o valor para os que responderam é de 0.57. Portanto a diferença dos valores de utilidades para os diferentes indivíduos é de 0.09. (78,81,82)

### **5.3.8 Custos**

Os custos incluídos no modelo estiveram associados aos fármacos, ao desperdício, à administração dos mesmos e à monitorização clínica dos doentes. (78)

Uma vez que não existiam dados publicados sobre a frequência das visitas clínicas dos doentes que utilizam o tratamento padrão ou Sativex<sup>®</sup>, teve-se presente a opinião de médicos locais, e, assumiram-se visitas num período regular de 6 em 6 meses após a estabilização do tratamento. Tendo presente os dados do NHS a primeira consulta tem o valor de 201£ e as restantes 131£. (78)

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

Os custos associados ao Sativex<sup>®</sup> tiveram presente os dados da literatura que informam que o valor médio de pulverizações de Sativex<sup>®</sup> no primeiro ciclo é de 6.9 e nas restantes 8.3. Cada embalagem de Sativex<sup>®</sup> custa 375£ e apresenta 3 frascos e cada um deles contém aproximadamente 90 pulverizações logo o preço de pulverização é de 1.39£. Considerando o número médio de pulverizações diárias de 8.3, o custo médio anual do Sativex<sup>®</sup> é de 4207£ por pessoa. (18,78)

### 5.3.9 Considerações do estudo

O ICER para o Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica oral em relação à terapêutica padrão foi igual a 49.300£ por QALY. A coorte de Sativex<sup>®</sup> apresentou por pessoa um ganho de 0.15 QALY mas um custo acrescido de 7627£ nos 5 anos de análise. Em anexo (Tabela 8.2) apresenta-se a análise detalhada dos resultados de ambas as coortes ao longo dos 5 anos. (78)

Pela figura 5.4, que representa o plano de custo-benefício, é possível constatar que como o incremento dos níveis do QALY é sempre positivo, a terapêutica à qual se adicionou Sativex<sup>®</sup> é sempre mais eficaz que a terapêutica padrão. (78,81)

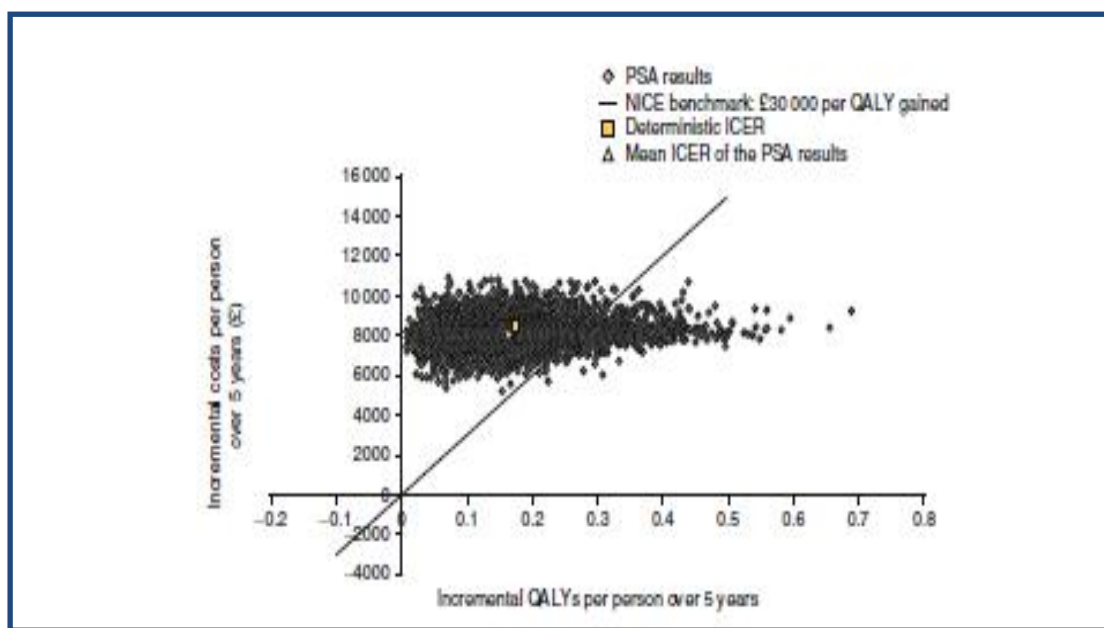


Figura 5.4 – Plano do custo-benefício do Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica vs. terapêutica padrão para o tratamento da espasticidade da EM. (78)

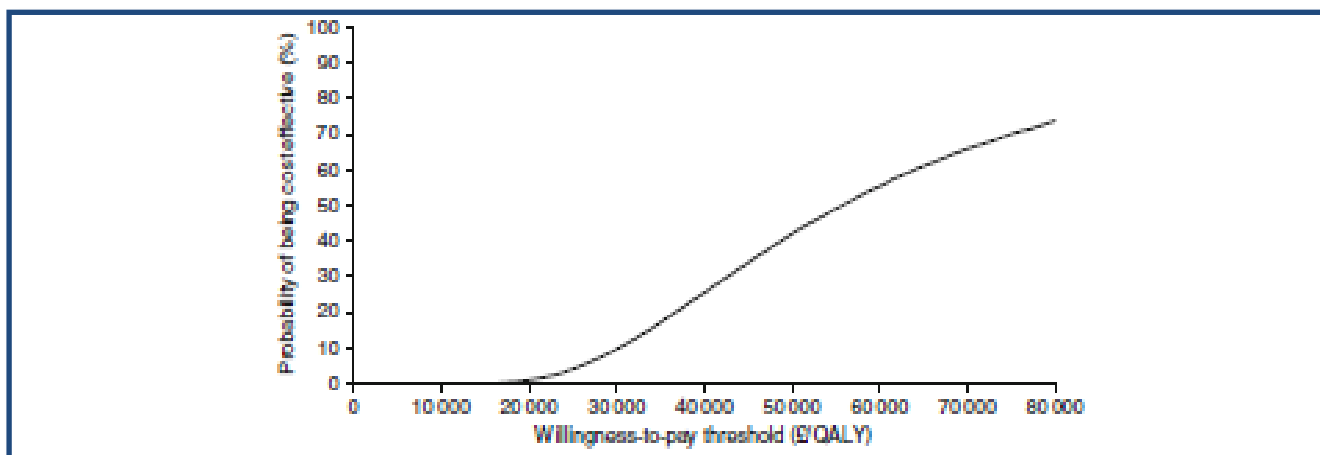


Figura 5.5 – Curva de aceitabilidade do custo-benefício do Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica vs. terapêutica padrão para o tratamento da espasticidade da EM. (78)

É igualmente possível concluir que a coorte tratada com Sativex<sup>®</sup> é sempre mais dispendiosa que a coorte tratada com a terapêutica padrão, já que os custos incrementais são sempre positivos (Figura 5.5). (78)

Mas uma vez que o limiar disposto a pagar pelo NHS é igual a 30.000£ por QALY este apresenta-se pouco rentável comparativamente à terapêutica padrão anti espasticidade. (78)

### 5.3.10 Limitações

Neste estudo dada a escassez de dados disponíveis para extrair-se a informação relevante sobre o Sativex<sup>®</sup> destaca-se a escolha acertada do modelo de Markov para avaliar a relação custo-benefício tendo por base fontes fidedignas. (76,78)

Há que ter em conta que o número de dados publicados sobre a eficácia do Sativex<sup>®</sup> na gestão da espasticidade a longo prazo é bastante reduzida e assim para extrapolar os dados de eficácia num espaço de 5 anos assumiu-se que não houve interrupção da terapêutica após a 16ª semana. O que na realidade não deixa de ser dúbio pois não se deve excluir a possibilidade de num determinado ponto os doentes pararem de beneficiar do uso de Sativex<sup>®</sup>. (78)

A evidência sobre os valores de utilidade para doentes tratados com Sativex sobre o qual o tratamento é suscetível de ser usado na prática é bastante limitado, aplicando-se as estimativas do ensaio clínico já que apresentavam valores credíveis para a população de interesse. (24,78)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Acresce-se o facto de não se ter tido presente doenças específicas para esta análise e não se sabe se tal proporcionaria uma maior sensibilidade para alterações provocadas pelo Sativex<sup>®</sup>. Não se tiveram em conta os efeitos adversos associados ao Sativex<sup>®</sup> pois não existia evidências que tal pudesse afetar um custo adicional ou decréscimo de qualidade de vida. Novamente pela ausência de dados, não se teve em conta a poupança económica que poderia surgir de alterações de medicamentos utilizados na terapêutica padrão. (78)

Na ausência de informação assumiu-se que os doentes que relataram uma redução igual ou superior a 20% no NRS apresentavam todos a mesma qualidade de vida. Seria necessário explorar melhor a informação sobre este parâmetro pois estudos realizados demonstraram que doentes que alcançaram uma maior redução de NRS apresentaram uma melhor qualidade de vida. Uma informação mais detalhada sobre a qualidade de vida é requerida no entanto essa informação a este ponto não está disponível. (66,78,81)

As opções terapêuticas de toxina botulínica e bomba intratecal de baclofeno para os doentes que não conseguiram atingir os benefícios suficientes a partir de medicamentos por via oral ou Sativex<sup>®</sup> foram explorados em análises de sensibilidade. No entanto as proporções de doentes que receberam estas terapêuticas foram baseadas na opinião de consultores locais e mostraram que a abordagem para o tratamento de doentes que falham a primeira linha fármaco-terapêutica varia consideravelmente, e isso pode ser considerado como um dos pontos fracos do modelo. No entanto os tratamentos padrão que incluíam injeções de toxina botulínica e implantação de bomba intratecal de baclofeno, apresentaram valores de QALY e de custos bastante mais reduzidos do que a coorte sujeita a tratamento com Sativex<sup>®</sup>, havendo uma diferença bastante superior a 30.000 por QALY como se pode verificar na tabela 8.3 que se encontra anexada. (78,83)

Apesar do número de estudos referentes a estas terapêuticas ser bastante elevado não existem estudos explícitos sobre valores de EQ-5D para pessoas com EM limitando a análise realizada. (78)

### **5.3.11 Estratégias para a rentabilização do Sativex<sup>®</sup> num futuro próximo**

O Sativex<sup>®</sup> aliado à medicação oral pode ser rentável se apresentar uma dose muito inferior (aproximadamente 50% inferior à dose média relatada em ensaios clínicos)

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

mantendo os benefícios adequados para os doentes; e/ou se apresentar um preço inferior (cerca de 40%). Ensaio clínico realizados comprovaram estas hipóteses. Um ensaio clínico realizado por Novotna et al definiu o número médio de pulverizações por dia foi de 8,3 e que o número mínimo de pulverizações por dia era de 4 e o máximo de 12. (24) A análise de sensibilidade, sugere que o Sativex<sup>®</sup> pode ser rentável para o limiar de 30,000£ por QALY se os doentes utilizarem 4 pulverizações por dia pois apresentam benefícios similares aos obtidos por 8 pulverizações por dia. (82)

Por outro lado realizou-se uma análise para estimar qual o preço de Sativex<sup>®</sup> necessário para o seu ICER ser inferior ao definido pelo limiar (30.000£), não alterando as restantes condições exigidas, chegando-se à conclusão que se o preço de uma prescrição, que inclui 3 frascos de Sativex<sup>®</sup>, for 40% mais baixa que o custo atual o Sativex<sup>®</sup> apresentaria um custo eficaz inferior ao limiar estabelecido. (78)

Há que ter presente a relevância deste estudo já que se está presente sobre um agente terapêutico de valor elevado cuja duração de benefícios a longo a prazo, apesar de algumas evidências a favor, continuar incerta. Sem descurar o facto que as análises económicas são bastante relevantes para o comissionamento político. (78)

Tendo em conta que o NICE estimou a disposição a pagar por QALY entre 20,000£ a 30,000£ o Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica oral para o tratamento de espasticidade de EM demonstrou ter pouca rentabilidade em relação ao tratamento padrão (medicamentos orais administrados por si só ou combinados com o tratamento com injeções botulínicas). (78)

Tal conclusão é verdadeiramente desapontante na medida que os doentes que utilizam o Sativex<sup>®</sup> apresentam melhorias no que concerne à espasticidade. (78)

O número de lacunas existentes para apoiar a avaliação económica do Sativex é bastante elevado o que exige que haja um maior número de pesquisas de forma a resolver a incerteza associada ao Sativex<sup>®</sup> a longo prazo e como tornar esta via de tratamento para a espasticidade mais rentável. Os novos estudos devem incidir mais sobre a medição da qualidade de vida para se obter melhores dados e, assim, conseguir-se um cálculo mais preciso do ICER. (76,78,81)

## **6) Conclusão**

Desde sempre, existe uma grande controvérsia no que concerne aos benefícios dos medicamentos à base de canábis uma vez que os estudos para comprovar a eficácia e segurança não são suficientes, sem descurar a ilegalidade do seu uso e o seu estigma na sociedade. Os efeitos nocivos, a nível do SNC, continuam a ser um dos maiores entraves para a utilização mais ampla de agonistas canabinoides na prática clínica mesmo com a existência de inúmeros relatórios que garantem a segurança e baixa toxicidade da planta *Cannabis sativa*. O efeito psicotrópico (sensações euforia, depressão, confusão) associado a alguns CBs surge quando as doses são elevadas, logo é importante existir um maior número de testes de forma a compreender qual o intervalo de doses para a obtenção de uma janela terapêutica adequada com o menor número de efeitos secundários.

Os CBs apresentam um grande potencial para diversas áreas terapêuticas, circulam livremente e possuem diferentes alvos terapêuticos no organismo, mas esta livre circulação dos CBs acaba por ser um fator limitante na medida que pode afetar certas zonas de forma inesperada.

A descoberta de recetores canabinoides endógenos e de endocanabinoides como AEA, 2-AG e éter noladin permitiu o ressurgir da procura de novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças graves e crónicas. A modulação do sistema endocanabinoide permitiu modular um distinto sistema de sinalização que está presente nas diferentes funções fisiológicas, e que indicam potenciais aplicações terapêuticas de grande relevância correspondendo a uma área que deve ser alvo de investigação com retorno garantido do investimento pelas grandes indústrias farmacêuticas.

O Sativex<sup>®</sup> é um exemplo positivo de todo este progresso. Constitui um exemplo de um fármaco feito a partir de extratos de uma planta inteira de canábis com grande potencial terapêutico: os estudos clínicos revelaram cerca de 30% de melhorias nos sintomas de espasticidade associados à EM na escala de NRS. Corresponde na atualidade a um dos medicamentos canabinoides com maior aprovação pelo mundo. E o *feedback* dos doentes que aceitam a terapêutica baseada em canabinoides é bastante positiva pois uma pequena melhoria nos sintomas reflete uma grande melhoria na qualidade de vida. Contudo, pelo menos, no Reino Unido, o seu custo é bastante dispendioso, sendo necessário rever estratégias económicas de forma a beneficiar o doente e o NHS.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

Existem outras doenças que afetam a maioria da população a nível mundial, como exemplos, glaucoma e cancro, onde os CBs apresentam várias limitações, sendo urgente superar tal e descobrir novos alvos terapêuticos.

Apesar de todas as limitações, é fulcral continuar a investir no desenvolvimento de fármacos a partir de compostos com capacidade de inibir a absorção e/o metabolismo dos endocannabinoides, bem como em estratégias farmacológicas para maximizar

os efeitos terapêuticos benéficos e/ou minimizar os efeitos indesejáveis de fármacos que ativam diretamente os recetores canabinoides. A informação proveniente destes estudos é essencial para a possível descoberta de novas terapêuticas. É de igual modo urgente a realização de estudos fármaco económicos com uma maior frequência de forma a conseguir-se uma melhor gestão financeira da terapêutica tendo presente os custos e recursos consumidos com os diferentes produtos farmacêuticos e serviços.

## **7) Referências**

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2010. Joost. 2010;2010:316.
2. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. Drug Test Analysis [Em linha]. 2014 [citado 2014 em 10 julho];6(1-2):24–30. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006213>
3. Hanuš LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. Medicinal Research Reviews. 2009. p. 213–71.
4. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006. p. 153–7.
5. Fonseca B. O Sistema Endocanabinóide—uma perspetiva terapêutica. Acta Farmaceutica Portuguesa [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 10 setembro];2(1). Disponível na Internet: <http://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>
6. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. FEBS J [Em linha]. 2013 [citado em 2014 10 setembro];280(9):1918–43. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.12260/full>
7. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. Int J Obes (Lond). 2006;13-18.
8. Fowler CJ, Holt S, Nilsson O, Jonsson KO, Tiger G, Jacobsson SOP. The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2005. p. 248–62.
9. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Reviews. 2002;54:161–202.
10. Rossi S, Bernardi G, Centonze D. The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. Experimental Neurology. 2010;224:92–102.
11. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. Pharmacology & therapeutics. 1997;74(2):129–80.
12. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. Journal Neuroscience. 1991;11:563–83.

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

13. Rhee MH, Vogel Z, Barg J, Bayewitch M, Levy R, Hanuš L, et al. Cannabinol derivatives: Binding to cannabinoid receptors and inhibition of adenylyl cyclase. *Journal of Medical Chemistry*. 1997;40:3228–33.
14. Childers SR, Breivogel CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug and Alcohol Dependence*. 1998. p. 173–87.
15. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*. 2004;88:708–13.
16. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012. p. 255–66.
17. Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sciences*. 2005. p. 1307–24.
18. Bayewitch M, Avidor-Reiss T, Levy R, Barg J, Mechoulam R, Vogel Z. The peripheral cannabinoid receptor: Adenylate cyclase inhibition and G protein coupling. *FEBS Letters*. 1995;375:143–7.
19. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346:561–4.
20. Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1996;278:989–99.
21. Griffin G, Atkinson PJ, Showalter VM, Martin BR, Abood ME. Evaluation of cannabinoid receptor agonists and antagonists using the guanosine-5'-O-(3-[35S]thio)-triphosphate binding assay in rat cerebellar membranes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1998;285:553–60.
22. Tao Q, Abood ME. Mutation of a highly conserved aspartate residue in the second transmembrane domain of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, disrupts G-protein coupling. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1998;285:651–8.
23. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012;119:979–86.
24. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2011;18:1122–31.

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

25. Liu JH, Dacus AC. Central nervous system and peripheral mechanisms in ocular hypotensive effect of cannabinoids. *Archives of ophthalmology*. 1987;105:245–8.
26. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13:409–12.
27. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Cancer Facts Figures [Em linha]. 2014; Disponível na Internet:: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acs-pc-042151.pdf>
28. Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Bifulco M. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013. p. 273–82.
29. Grimaldi C, Pisanti S, Laezza C, Malfitano AM, Santoro A, Vitale M, et al. Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells. *Experimental Cell Research*. 2006;312:363–73.
30. Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacology and Therapeutics*. 2002;95:185–90.
31. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutrition research reviews*. 2001;14:65–86.
32. Avraham Y, Ben-Shushan D, Breuer A, Zolotarev O, Okon A, Fink N, et al. Very low doses of [Delta]8-THC increase food consumption and alter neurotransmitter levels following weight loss. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [Em linha]. 2004;77:675–84. Disponível na Internet:: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T0N-4C12C8G-1/2/2840a540d2f874270ec392ed3069d17d>
33. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98:3662–5.
34. Avraham Y, Menachem A Ben, Okun A, Zlotarav O, Abel N, Mechoulam R, et al. Effects of the endocannabinoid noladin ether on body weight, food consumption, locomotor activity, and cognitive index in mice. *Brain Research Bulletin*. 2005;65:117–23.
35. Kaplan BLF. The role of CB1 in immune modulation by cannabinoids. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013. p. 365–74.
36. Kubajewska I, Constantinescu CS. Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2010;215:647–57.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

37. Witting A, Chen L, Cudaback E, Straiker A, Walter L, Rickman B, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis disrupts endocannabinoid-mediated neuroprotection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103:6362–7.
38. Maresz K, Pryce G, Ponomarev ED, Marsicano G, Croxford JL, Shriver LP, et al. Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. *Nature medicine*. 2007;13:492–7.
39. Centonze D, Muzio L, Rossi S, Furlan R, Bernardi G, Martino G. The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell death and differentiation*. 2010;17:1083–91.
40. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 p. 1757–62.
41. Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005;168:509–54.
42. Walker JM, Krey JF, Chu CJ, Huang SM. Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2002. p. 159–72.
43. Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience*. 1999;92:1171–5.
44. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998;83:393–411.
45. Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, Martin BR, et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98:9371–6.
46. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96:12198–203.
47. Sugiura T, Kodaka T, Kondo S, Tonegawa T, Nakane S, Kishimoto S, et al. Inhibition by 2-arachidonoylglycerol, a novel type of possible neuromodulator, of the depolarization-induced increase in intracellular free calcium in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;233:207–10.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

48. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European Journal of Pharmacology*. 1998;353:23–31.
49. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology*. 1995;50:83–90.
50. Fezza F, Bisogno T, Minassi A, Appendino G, Mechoulam R, Di Marzo V. Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: Inactivation mechanisms and a sensitive method for its quantification in rat tissues. *FEBS Letters*. 2002;513:294–8.
51. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47:18–23.
52. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, et al. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997;14:7–14.
53. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant - A selective CB1 antagonist. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005. p. 684–90.
54. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand J-P, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2003;284:R345–R353.
55. Després J-P, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353:2121–34.
56. Wierzbicki AS. Rimonabant: Endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Practice*. 2006. p. 1697–706.
57. Alonso M, Serrano A, Vida M, Crespillo A, Hernandez-Folgado L, Jagerovic N, et al. Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB 1 receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165:2274–91.
58. Montagne M. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004. p. 2180–2180.
59. Barnes MP. Sativex ®: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. 2006;607–15.

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

60. Resumo das Características do Medicamento - Sativex [Em linha]. Portugal: Infarmed; 2012. [citado em 2014 10 setembro]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=55492&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55492&tipo_doc=rcm)
61. Vermersch P. Sativex® (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid system modulator: basic features and main. 2011;15–9.
62. Morgan CJA, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010 p. 1879–85.
63. Karst M, Wippermann S. Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and ( Painful ) Spasticity. 2010;70(18):2409–38.
64. Serpell MG, Notcutt W. Sativex® long-term use : an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. 2013;285–95.
65. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Nocturnal Sleep and Early-Morning Behavior in Young Adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004. p. 305–13.
66. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:639–45.
67. Whittle BA, Guy GW, Robson P. Prospects for New Cannabis-Based Prescription Medicines. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001. p. 183–205.
68. Impurities QBR. Guidance for Industry Drug Products Guidance for Industry Drug Products. System. 2006;
69. Svrakic DM, Lustman PJ, Mallya A, Lynn TA, Finney R, Svrakic NM. Legalization, decriminalization & medicinal use of cannabis: a scientific and public health perspective. *Mo Med [Em linha]*. 2012;109:90–8. Disponível na Internet:: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22675784>
70. Cunningham JA, Blomqvist J, Koski-Jännes A, Raitasalo K. Societal images of Cannabis use: comparing three countries. *Harm Reduction Journal*. 2012. p. 21.
71. Hall W, Room R. Obstacles to a regulated cannabis market. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2008. p. 798.
72. Staveren R van, Thompson A. Legalization of cannabis in the USA : A System Dynamics approach to drug policy. The 31st International Conference of the System Dynamics Society. 2012. p. 1–28.

## **Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico**

73. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*. 2001. p. 101–6.
74. 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. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004 p. 434–41.
75. Smith PF. GW-1000. GW Pharmaceuticals. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*. 2004;5:748–54.
76. Rattinger GB, Jain R, Ju J, Mullins CD. Principles of economics crucial to pharmacy students' understanding of the prescription drug market. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2008.
77. Saikami D. Financial risk management of pharmacy benefits. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1997. p. 2207–12.
78. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang I a, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex®) for spasticity in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics [revista em linha]*. 2012 Dec 1;30(12):1157–71. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072659>
79. Zajicek JP, Apostu VI. Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis. 2011;25(3):187–201.
80. Mayo D. Some Methodological Issues in Experimental Economics. *Philosophy of Science*. 2008. p. 633–45.
81. Phillips C. What is a QALY ? *Health Economics*. 2009;2:1–6.
82. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: A child-friendly version of the EQ-5D. *Quality of Life Research*. 2010;19:875–86.
83. Phillips CJ, Humphreys I. Assessing cost-effectiveness in the management of multiple sclerosis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research [revista em linha]*. 2009 Jan;1:61–78. Disponível na Internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3169986&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

## 8) Anexos

### Relativos ao subtema: Dosagem e Titulação (4.2.2)

Tabela 8.1 – Padrão do período de titulação para a definição da dose ótima de Sativex® (60)

<b>Dia</b>	<b>Número de pulverizações de manhã</b>	<b>Número de pulverizações de tarde/noite</b>	<b>Número de pulverizações total</b>
<b>1</b>	0	1	1
<b>2</b>	0	1	1
<b>3</b>	0	2	2
<b>4</b>	0	2	2
<b>5</b>	1	2	3
<b>6</b>	1	3	4
<b>7</b>	1	4	5
<b>8</b>	2	4	6
<b>9</b>	2	5	7
<b>10</b>	3	5	8
<b>11</b>	3	6	9
<b>12</b>	4	6	10
<b>13</b>	4	7	11
<b>14</b>	5	7	12

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

### Relativos ao subtema: Considerações do estudo (5.3.9)

Tabela 8.2 – Resultados da análise do Sativex® adicionado à terapêutica padrão vs. terapêutica padrão para a espasticidade associada à EM nos últimos 5 anos. (78)

	Sativex® plus oral medicines	Standard treatment (oral medicines alone)	Incremental
<b>Life-years (undiscounted)</b>			
Responders on treatment	1.8396	0.0000	1.8396
No adequate response and on treatment	0.0562	4.9395	-4.8833
No adequate response and withdrawn from treatment	3.0437	0.0000	3.0437
<i>Total</i>	<i>4.9395</i>	<i>4.9395</i>	<i>0.0000</i>
<b>QALYs (discounted)</b>			
Responders on treatment	0.9807	0.0000	1.0486
No adequate response and on treatment	0.0270	2.2167	-2.1898
No adequate response and withdrawn from treatment	1.3639	0.0000	1.4610
<i>Total</i>	<i>2.3716</i>	<i>2.2167</i>	<i>0.1548</i>
<b>Costs (discounted), £</b>			
Drug costs for treatment responders	7216	0	7216
Drug costs for patients on treatment but no adequate response	204	0	204
Cost of drug wastage	76	0	76
Cost of clinic visits for treatment responders	663	0	663
Cost of clinic visits for patients on treatment but no adequate response	80	1298	-1218
Cost of clinic visits for withdrawals	686	0	686
<i>Total</i>	<i>8925</i>	<i>1298</i>	<i>7627</i>
<b>Cost/QALY, £</b>			<b>49 257</b>

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

### Relativos ao subtema: Limitações (5.3.10)

Tabela 8.3 – Resultados da análise de sensibilidade do Sativex<sup>®</sup> adicionado à terapêutica padrão vs. terapêutica padrão para a espasticidade associada à EM nos últimos 5 anos. (78)

Scenario	Incremental costs (£)	Incremental QALYs	ICER (£)
<i>Base case</i>	7627	0.1548	49257
<b>Structural assumptions</b>			
<i>Time horizon (base case= 5 y)</i>			
1 y	1977	0.0340	58160
<b>Baseline cohort characteristics</b>			
<i>Age of cohort on model entry (base case = 50 y)</i>			
40 y	7672	0.1558	49244
60 y	7519	0.1526	49288
<i>Proportion of men in the cohort (base case= 40%)</i>			
30%	7630	0.1549	49256
50%	7624	0.1548	49257
<b>Parameter uncertainty</b>			
<i>Standardized mortality rate for pts with MS (base case= 1.44)</i>			
1.00 <sup>0.3</sup>	7650	0.1553	49250
2.00 <sup>0.3</sup>	7597	0.1542	49265
<i>Response rate for pts with Sativex<sup>®</sup> (base case =42% in the first 4 wk, then 88% between wk 5 and 16 and then 100% for wk 17 and onwards)</i>			
100%	19507	0.4156	46934
<i>Follow a fitted Weibull distribution</i>			
Response rate declines linearly over 5 y (0% response at month 26)	2146	0.0282	75968
<i>Proportion of withdrawals from Sativex<sup>®</sup> due to adverse events after wk 16 (base case=0%)</i>			
Constant withdrawal rate in year 1 as between wk 4 and 16 (25% still on Sativex <sup>®</sup> at end of y 5)	5749	0.1120	51325
Constant withdrawal rate in y 1-2 as between wk 4 and 16 (14% still on Sativex <sup>®</sup> at end of y 5)	4401	0.0809	54430
Half of the withdrawal rate for between wk 4 and 16, constant in y 1-2 (23% still on Sativex <sup>®</sup> at the end of y 5)	5802	0.1130	51330
<i>Costs for clinic visits (base case= £201 for first visit; £131 for subsequent visit)</i>			
Higher costs – average local prices for the four hospitals in the Peninsula (£369.75 for first visit; £202 for subsequent visit)	8088	0.1548	52237
<i>Number of Sativex<sup>®</sup> sprays per day (base case= 8.3)</i>			
4 <sup>0.1</sup>	3921	0.1548	25324
12 <sup>0.1</sup>	10813	0.1548	69836
<i>Price of Sativex<sup>®</sup> per prescription (base case= £375.00)</i>			
£225.00 (60% of the current list price)	4628	0.1548	29888
£146.25 (39% of the current list price)	3054	0.1548	19723
<i>Difference between the two health-state utilities (difference between responders and non-responders= 0.09 in the base case)</i>			
0.05	7627	0.0860	88649
0.12	7627	0.2064	36937
0.14	7627	0.2408	31660
0.15	7627	0.2581	29550
0.23	7627	0.3957	19271

*Continued next page*

## Aplicação de agonistas canabinoides na terapêutica e o seu impacto sociopolítico-económico

Scenario	Incremental costs (£)	Incremental QALYs	ICER (£)
<i>Assume BOT and BIP are possible options in ST and for those withdrawn from Sativex<sup>®</sup></i>			
Lower estimate of pts receiving BOT (20%) and ≤1 vial BOT per injection or BIP (10%) in ST cohort	6211	0.1340	46362
Lower estimate of pts receiving BOT (20%) and ≤2 vials BOT per injection or BIP (10%) in ST cohort	6162	0.1340	45999
Mid-point estimate of pts receiving BOT (30%) and ≤1 vial BOT per injection or BIP (25%) in ST cohort	4127	0.1077	38319
Mid-point estimate of pts receiving BOT (30%) and ≤2 vials BOT per injection or BIP (25%) in ST cohort	4054	0.1077	37642
Higher estimate of pts receiving BOT (40%) and ≤1 vial BOT per injection or BIP (40%) in ST cohort	2042	0.0814	25083
Higher estimate of pts receiving BOT (40%) and ≤2 vials BOT per injection or BIP (40%) in ST cohort	1945	0.0814	23888
<b>BIP</b> = baclofen intrathecal pump; <b>BOT</b> = botulinum toxin injection; <b>ICER</b> = incremental cost-effectiveness ratio; <b>MS</b> = multiple sclerosis; <b>pts</b> = patients; <b>ST</b> = standard treatment.			