



**Uma publicação de Project CBD
Traduzido por António João Costa**

25 de setembro de 2018
Última atualização: 11 de outubro de 2018
www.projectcbd.org | info@projectcbd.org

NOTA DO EDITOR

A canábis é uma das substâncias mais consumidas nos Estados Unidos e em todo o mundo. Mas é difícil aceder a informações pertinentes sobre interações medicamentosas com canabinóides por causa da proibição da canábis e consequentes restrições à pesquisa clinicamente relevante.

As interações medicamentosas são uma questão complicada. Mais da metade dos adultos norte-americanos tomam regularmente medicamentos prescritos e pelo menos 75 por cento dos americanos tomam pelo menos um medicamento de venda livre. A maioria dos idosos e muitos outros tomam vários medicamentos, e muitos deles correm o risco de ver o seu metabolismo afetado. Os idosos também são grupo demográfico que demonstra maior crescimento na utilização de canábis.

Dado o uso generalizado de canábis medicinal, é importante para os médicos e pacientes para entender como o THC, o CBD e outros componentes da canábis interagem com muitos fármacos comumente usados - não apenas para antecipar e evitar resultados problemáticos, mas também aproveitar situações em que a canábis e os fármacos podem interagir de forma positiva.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| NOTA DO EDITOR | 3 |
| ÍNDICE | 4 |
| PARTE 1: UMA INTRODUÇÃO A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | 5 |
| CITOCROMO P450 | 5 |
| EFEITOS MODULADORES | 6 |
| CASO-PRÁTICO: VARFARINA (WARFARIN) | 7 |
| COMO USAR ESTA INFORMAÇÃO? | 8 |
| PESQUISA DE LEITURA: ADVERTÊNCIAS IMPORTANTES | 9 |
| PARTE 2: ESPECIFICAÇÕES DAS ENZIMAS CYP | 11 |
| A FAMÍLIA CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1) | 11 |
| A FAMÍLIA CYP2C (CYP2C9, 2C19) | 12 |
| A FAMÍLIA CYP3A (CYP3A4, 3A5) | 13 |
| A FAMÍLIA CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13) | 14 |
| CYP 2D6 | 15 |
| CYP2J2 | 16 |
| PARTE 3: CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS | 17 |
| MENOS EFICAZ OU MAIS PERIGOSO? | 17 |
| MODOS DE ADMINISTRAÇÃO | 18 |
| OUTROS EXEMPLOS CLÍNICOS | 19 |
| INTERAÇÕES CANABINÓIDE-CANABINOIDES | 20 |
| A QUÍMICA DA INIBIÇÃO DO CYP | 21 |
| CONCLUSÃO | 22 |
| APÊNDICE A: GLOSSÁRIO | 24 |
| APÊNDICE B: K I TABELA | 27 |
| APÊNDICE C: REFERÊNCIAS ANOTADAS | 28 |
| FONTES | 31 |
| SOBRE | 36 |
| SOBRE O AUTOR | 36 |
| SOBRE O PROJETO CBD | 36 |

PARTE 1: UMA INTRODUÇÃO A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas são um factor importante a ter em consideração na medicina. Embora eles sejam raramente perigosas ao ponto de impedir totalmente o uso de um medicamento, estas podem ter sérios impactos no tratamento e bem-estar de um paciente.

Existem três maneiras principais pelas quais dois medicamentos podem interagir:

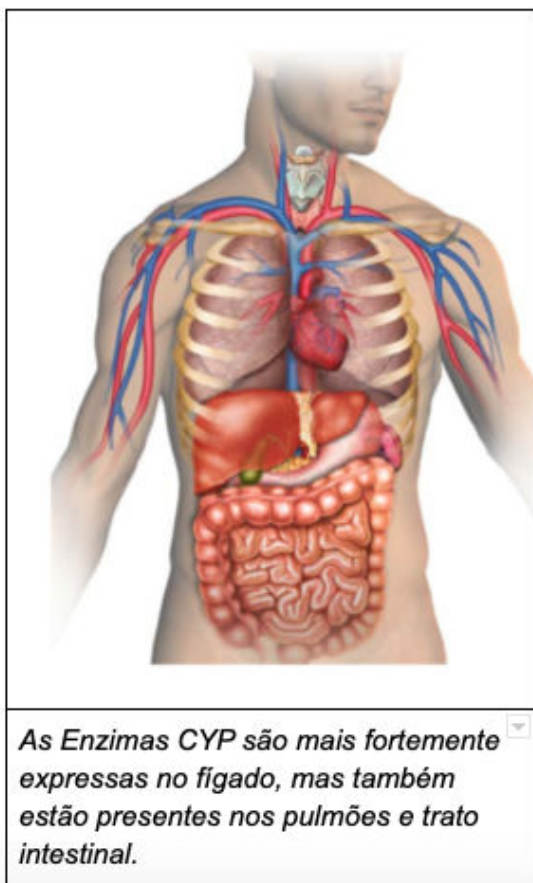
- 1) **interações metabólicas** - Uma droga pode afetar o metabolismo de outra droga, prolongando ou reduzindo, assim, a atividade, a intensidade e os efeitos colaterais da último.
- 2) **Distribuição de medicamentos** - Um medicamento pode mudar a forma como um segundo medicamento é absorvido e distribuído por todo o corpo.
- 3) **caminhos convergentes** - Dois medicamentos podem funcionar através de vias biológicas convergentes ou similares. Por esta razão, a acção dos medicamentos em conjunto poderá reproduzir quer efeitos antagónicos quer sinérgicos. De forma a prever interações medicamentosas convergentes, é necessário um extensivo estudo das moléculas ou princípios ativos em causa.

Algumas interações medicamentosas podem ser entendidas observando as propriedades de um composto que atua de forma individual. Por exemplo, sabemos que o canabidiol (CBD), um medicamento não intoxicante, componente de canábis, inibe enzimas que metabolizam drogas, então podem ser previstas certas interações. Da mesma forma, sabendo que o tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da canábis, modula a absorção através do intestino, é possível prever se o THC afeta ou não a absorção de outros medicamentos.

Estas informações podem ajudar os médicos e profissionais de saúde a reconhecer se são necessários cuidados adicionais e na recomendação do uso ou cessação de terapias canabinóides.

Citocromo P450

Uma das maiores classes de enzimas metabolizadoras de drogas é o citocromo P450 (abreviado CYP, pronunciado 'sip') família. As isoformas do CYP são enzimas inespecíficas, significando que eles podem ligar-se e metabolizar muitos substratos químicos diferentes. As enzimas do citocromo P450 geralmente tornam produtos químicos em que actuam mais solúveis e estima-se que estão envolvidos no metabolismo de 60 a 80 por cento de todos os produtos farmacêuticos.



Embora as Enzimas CYP sejam mais expressas primariamente no fígado, o principal órgão envolvido no metabolismo de drogas, alguns outros tecidos podem também conter concentrações significativas destas enzimas metabólicas¹. As enzimas CYP1, por exemplo, estão presentes no pulmões. Drogas consumidas por via oral são absorvidas através do trato intestinal, onde as Enzimas CYP também são expressos.

Se um canabinóide, como o CBD ou o THC, inibir uma enzima CYP, o metabolismo do o outro medicamento será mais lento e aumentando a concentração desse medicamento.

Se um canabinoide induzir uma enzima CYP, causando mais enzimas a serem produzidas, encurtará a vida útil de outro medicamento que seja um substrato para a mesma enzima.

Efeitos Moduladores

Existem várias formas de modular as enzimas CYP. Nos estudos pré-clínicos, o CBD é capaz de influenciar os enzimas CYP através da maioria dos métodos abaixo:

- ◆ **Inibição competitiva.** Um produto químico pode se ligar a um CYP, mas não reagir com ele, bloqueando assim outra substância de entrar no local ativo da enzima, onde a reação metabólica normalmente ocorreria.
- ◆ **Modulação alostérica.** Um produto químico pode mudar o quão bem uma segunda molécula se encaixa na enzima, aumentando ou diminuindo a afinidade de ligação da enzima com um ligando farmacêutico.
- ◆ **Heteroativação.** Certas enzimas do CYP, como o CYP3A4, podem não metabolizar fármacos normalmente, mas um segundo produto químico pode mudar a forma do CYP3A4 permitindo a metabolização de substâncias, quando individualmente e não o faria. Este é um caso extremo de modulação alostérica.

¹ As enzimas CYP não existem apenas no fígado; eles residem em certos compartimentos subcelulares nas células do fígado, chamados de retículo endoplasmático. Uma recente apresentação na Sociedade Internacional de Pesquisa de Canabinóides de 2018 sugeriu que a proteína 1 de ligação a ácidos graxos (FABP1) tem que transportar canabinóides para enzimas CYP dentro da célula. As FABPs também são obrigadas a transportar endocanabinóides para dentro da célula para que possam agir em receptores nucleares ou serem degradados.

- ◆ **Desintegração enzimática.** Algumas drogas causam a dissociação de componentes essenciais da enzima CYP, tornando assim a enzima não funcional.
- ◆ **Expressão gênica alterada.** Um composto pode afetar o gene que codifica uma enzima CYP, aumentando ou diminuindo a quantidade total da enzima na célula.

Estes efeitos modulatórios dependem frequentemente do segundo fármaco com que o canabinoide interage com. Esta situação pode ser complexa e complicada.

Um dos factores que podem estar na causa da inibição competitiva numa interação medicamentosa poderá, na verdade, promover o metabolismo noutro tipo de interações. Tomemos como exemplo o CBD, que aumenta o metabolismo do fármaco antiepiléptico (S) -fenitoína via CYP3A4, mas parece inibir o metabolismo da ciclosporina através da mesma enzima.

Outras complicações: alguns produtos farmacêuticos, chamados pró-fármacos, não se tornam funcionais até que estes sejam metabolizados num princípio ou componente ativo. Se o CBD ou THC atrasarem a decomposição de um pró-fármaco, este permanecerá sem efeitos - ao passo que a inibição do metabolismo de um fármaco convencional resultará em níveis sanguíneos mais elevados da substância/princípio ativo.

Quando utilizados por períodos prolongados, muitos inibidores da enzima CYP causarão indução genética. Por esta razão, podem ser equilibrados os efeitos das interações medicamentosas. Por este motivo os médicos acreditam que os efeitos e interações entre canabinóides e outras substâncias alteram-se ou estabilização no decorrer de uma a duas semanas.

Todas estas variáveis tornam difíceis as previsões precisas quanto às interações medicamentosas, até para médicos experientes. É muito mais fácil realizar a avaliação relativa à probabilidade de existirem interações medicamentosas, do que prever quais são os efeitos exatos no caso de ocorrerem.

Caso-Prático: Varfarina (Warfarin)

Apesar de todos os casos serem único e com detalhes complexos, as interações medicamentosas podem ser relativamente simples de gerir, como indicado num recente caso prático² envolvendo CBD e Varfarina, um controlador da fluidez sanguínea amplamente prescrito vendido com o nome comercial de Coumadin.

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789126/pdf/main.pdf>

Estima-se que haja mais de 60.000 visitas de emergência nos EUA por ano devido a Varfarina, um medicamento particularmente desafiante quanto à atribuição de dosagens. Um relatório publicado em fevereiro de 2018 descreve um paciente que estava com uma posologia de 7,5 mg de varfarina por dia. O paciente iniciou a toma de Epidiolex, uma tintura de CBD pura, cuja dose foi aumentada para 15 mg / kg em mês. O CBD inibiu o metabolismo do sangue mais fino, o que causou o aumento nos níveis séricos de Varfarina³. Como resultado, a dose de varfarina foi reduzida em 20 por cento.

Mas nos nove meses seguintes, a quantidade de CBD foi aumentada para 35 mg / kg (1800 mg de CBD), e como consequência, a dose de varfarina teve que ser novamente alterada, e depois de várias tentativas, tendo sido estabelecida uma dose equivalente a 71 por cento da dose inicial. Embora a Varfarina seja uma droga com risco significativo de complicações - particularmente sangramentos - nenhum foi visto neste caso prático, que foi realizado por investigadores da Universidade do Alabama, em Birmingham. Este exemplo ilustra como os médicos podem gerir as interações medicamentosas com canabinóides.

Outro exemplo veio à luz durante um ensaio clínico com o Epidiolex, que foi aprovado pelo FDA para o tratamento de certos tipos de epilepsia. Uma desvantagem desta formulação unimolecular é o facto de requerer altas doses, até 50 mg / kg / dia.⁴ O Clobazam é um de muitos medicamentos anti-epilépticos. Embora seja ativo, seu metabólito, N-desmetilclobazam (nCLB), também confere atividade anticonvulsivante. Doses terapêuticas de Epidiolex aumentaram os níveis de nCLB, pelo que a dose de Clobazam teve de ser reduzida em algumas crianças.

Muitos medicamentos são seguros, mas os que possuem efeitos colaterais ou janela terapêutica (onde não há muita diferença entre a dose efetiva medicamento e a dose tóxica) perigosos, devem ser acompanhados para se ajustarem às potenciais interações medicamentosas que podem eventualmente surgir. Uma vez estabilizada a dose de cada medicamento, o acompanhamento pode, geralmente, ser interrompido.

Como usar esta informação?

Não é necessário aprender todas as subtilezas das interações medicamentosas para ter um bom senso e saber se a canábica ou um canabinóide planta particular irá interagir

³ As concentrações de varfarina são descritas pelo International Normalization Ratio, INR, que deve estar entre 2-3. Este é o número que os médicos usam para ajustar a dose.

⁴ Para um adulto com peso de 60 kg (132 lbs), essa dose é equivalente a 3000 mg de CBD. (Por comparação, uma dose inicial típica de THC é de 1 a 5 mg.) O intervalo alvo de Epidiolex neste ensaio foi inicialmente de 5 a 25 mg de CBD / kg / dia, mas a dose máxima foi aumentada para 50 mg / kg / dia em estudos subsequentes.

com um dado medicamento. As informações fornecidas neste manual podem ajudar a alertar médicos e pacientes para interações que são prováveis.

Para uma aproximação inicial relativamente à interação entre um canabinóide e outro fármaco, deve verificar se ambos são metabolizados pelas mesmas enzimas CYP.

Nos Estados Unidos, o mecanismo principais para a metabolização dos compostos são estudados antes da aprovação destes. As companhias farmacêuticas devem avaliar potenciais interações medicamentosas com outros produtos farmacêuticos em todos os novos medicamentos. Geralmente, estas avaliações incluem informações sobre quais as enzimas CYP, se existirem, que metabolizam o fármaco. Quando as enzimas são conhecidas, um paciente ou médico pode olhar para a forma como os canabinóides modulam esse grupo de enzimas CYP.



Espera-se que este conhecimento possa ajudar a preparar os médicos para detectar mudanças na depuração de substâncias e ajustar as doses dos paciente em conformidade.

Pesquisa de leitura: advertências importantes

Os fitocannabinóides interagem com as enzimas CYP de várias maneiras. A grande maioria dos estudos sobre como os canabinóides interagem com as enzimas CYP são pré-clínicos - os seus resultados são um começo, mas não uma prova definitiva de que as interações ocorrerão. E enquanto dados pré-clínicos podem fornecer indicadores sobre que fármacos podem interagir com o CBD e outros canabinóides, é difícil prever o efeito dessas interações. Além disso, as doses usadas em estudos pré-clínicos raramente se traduzem em experiência humana.

De todos os dados em estudos pré-clínicos relativos à inibição do CYP, o ' K_i ' (pronuncia-se 'K-I') é um dos parâmetros mais importantes. A K_i é parametrizada pela

capacidade de inibição de uma enzima CYP pelo CBD, indica a sua potência.⁵ Quanto menor o K_i , mais potente é a inibição.

Embora o K_i sugira o grau em que o CBD modula um CYP, ele não pode ser usado para determinar uma dose exata para a qual o canabidiol pode tornar-se problemático pelo facto de estar apenas a inibir a enzima CYP. Isso depende também da forma de administração do CBD, o segundo fármaco em questão, as condições do fígado do indivíduo, entre vários outros fatores.

Os valores do K_i para a inibição de várias enzimas CYP por três fitocannabinóides - CBD, THC e CBN - é mostrado no Apêndice B. Uma avaliação da atividade canabinóide relativa a estas enzimas CYP, aproximadamente em ordem de potência, estão incluídas nas seções a seguir. Os K_i s podem ser usados para sugerir a importância relativa de diferentes enzimas CYP, mas não deve ser comparar efeitos de canabinóides que não são mediados pelo fígado, como a potência do THC no CB1 (que faz com que o efeito psicotrópico).⁶

Além disso, é importante considerar a dosagem de canabinóides usada ao discutir a potência da inibição da enzima CYP. O THC oral é administrado em doses de 1 a 10 mg em pacientes ingénuos, enquanto que as doses de CBD normalmente variam de 5 a 500 mg - e doses de CBD tão altas como 2000 mg não são incomuns. Então, mesmo em situações em que o THC é mais potente do que a CBD, o facto é que as pessoas tendem a usar doses muito mais altas de CBD, um ator mais arriscado nas interações medicamentosas metabólicas. A forma de administração dos canabinóides (por exemplo, inalar, comer, absorção sublingual, etc.) também tem um impacto na ocorrência ou não de interações medicamentosas.

⁵ Intuitivamente, a K_i é a concentração de CBD necessária para inibir 50% da atividade da enzima, normalizado para a concentração do outro fármaco. Varia com diferentes substratos primários.

⁶ É difícil relacionar as potências de diferentes efeitos de um composto - não se pode simplesmente comparar Inibição das enzimas CYP pelo THC à sua psicoactividade porque a primeira interacção ocorre no fígado, enquanto o último ocorre no cérebro. Então, potências relativas devem ser ajustadas, considerando como o canabinóide se separa em diferentes partes do corpo. Isso deve depender de como os canabinóides são tomados (por exemplo, fumados, vaporizados, comidos, etc), mas não tem sido bem estudado para qualquer modo de administração. Diferenças na afinidade por moléculas de transporte que trazem canabinóides para enzimas CYP também podem afetar a potência medida.

PARTE 2: ESPECIFICACOES DAS ENZIMAS CYP

A família CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1)

As enzimas CYP 1A1, 1A2 e 1B1 estão presentes principalmente no fígado e nos pulmões. Nos pulmões as enzimas CYP convertem muitos produtos químicos do tabaco, canábis e outros tipos de fumo em substâncias carcinogénicas mais potentes, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs).

Os PAHs estão presentes no fumo do tabaco e da canábis. Os PAHs também induzem (promovem) a atividade do CYP1, amplificando o potencial carcinogénico. O THC inibe a família CYP1 em concentrações moderadas que são prováveis de ocorrer quando a canábis é vaporizada ou consumida através de extratos. Quando a canábis é fumada, o efeito inibitório do THC pode contrariar os efeitos indutivos dos PAHs. Por outras palavras, o fumo do THC pode mitigar de forma bilateral os efeitos sobre as enzimas CYP1. Isso pode contribuir para as propriedades anticancerígenas de canábis em relação ao cancro do pulmão, especificamente.

Cannabiol (CBN), que forma-se com o “envelhecimento” do THC, é um inibidor muito potente das Enzimas CYP 1A1, 1A2 e 1B1. O CBD também inibe 1A1 com alta intensidade, mas não como poderosamente como o CBN. Embora o CBD seja menos potente que o CBN, parece agir muito mais rápido.

Num estudo, o CBD foi um inibidor mais forte da família CYP1 quando administrado 20 minutos antes da segunda droga, enquanto o tempo de aplicação de THC e CBN não afetou sua potência inibitória.⁷ Além disso, altas concentrações de CBD ou THC aumentaram a transcrição do gene para CYP1A, aumentando assim a produção destes enzimas um dia depois.

No fígado, as enzimas CYP1 também metabolizam cafeína, melatonina e vários produtos farmacêuticos. Se o CBD é inalado ou ingerido, interações medicamentosas com o CYP1 são menos prováveis se o CBD for administrado após o outro medicamento. Uma infusão de canábis comestível também pode retardar o metabolismo do medicamento, e no caso do THC pode intensificar e prolongar o efeito da cafeína, por exemplo.⁸

⁷ No estudo de referência, aplicando canabidiol 20 minutos antes da segunda droga feita CBD 2-3 vezes mais potente. Uma explicação é que um metabolito do CBD pode ser um inibidor mais forte do CYP1 do que a própria CBD.

⁸ O CBD tem menos probabilidade de intensificar os efeitos da cafeína porque pode neutralizar alguns dos efeitos da sobre os receptores de adenosina. A cafeína é um estimulante porque bloqueia os receptores de adenosina. Mas em altas doses de CBD retarda a recaptção celular de adenosina, prolongando sua ação na adenosina receptores. Isso pode ser parcialmente responsável pelos efeitos sedativos do CBD em altas doses.

A Família CYP2C (CYP2C9, 2C19)

No que diz respeito aos canabinóides, as duas enzimas CYP significativas na família 2C são a 2C9 e a 2C19. Estas enzimas metabolizam muitas drogas antiepilépticas, fitocannabinóides (incluindo THC e CBD), e alguns endocannabinóides, bem como fármacos anti-inflamatórios, varfarina, diazepam e outros produtos farmacêuticos.

Tanto o 2C9 quanto o 2C19 são altamente polimórficos. Variantes genéticas comuns de 2C9 têm apenas 30 por cento da atividade enzimática normal, e existem tanto sobreativas e variantes subativas de 2C19.⁹

Indivíduos com enzimas CYP2C menos funcionais podem ter mais interações significativas com canabinóides e medicamentos e poderão manifestar-se interações em doses mais baixas, uma vez que a actividade de base destas enzimas já está mais próxima da sua atividade.

O THC, o CBD e o CBN inibem as enzimas CYP 2C9 e 2C19 com potência moderada ou baixa. Enquanto que o CBD e o CBN parecem inibir competitivamente as enzimas 2C, o THC os inibe de forma mista (parcialmente competitiva, parcialmente através de uma interação alostérica). Isso sugere que o THC terá um efeito mais variado nas drogas metabolizadas por 2C9 e 2C19.

O THC em baixas concentrações (0,01 - 0,1 µM) é um indutor de 2C9. Esta dose é semelhante à potência com a qual o THC ativa o recetor CB1e provoca o seu efeito psicotrópico característico. Os metabólitos do THC podem também induzir a enzima 2C9. Por outras palavras, se houver THC suficiente para causar um efeito psicotrópico, então a enzima CYP 2C9 provavelmente está a ser afetada.

Mesmo com doses relativamente baixas de THC, estas enzimas são susceptíveis de se tornarem mais ativas, aumentando assim a eliminação das substâncias metabolizadas pelas enzima CYP 2C. Mas o efeito inibitório do THC em relação ao CYP2C pode tornar-se dominante a moderado com altas doses de THC - ou quando o CBD ou CBN são usados em conjunto com o THC.

Existe provavelmente um intervalo intermédio em que os efeitos positivos e negativos equilibram-se, levando geralmente à inexistência de efeitos indesejado. Isso pode explicar por que isolar o CBD Epidiolex) causou interações significativas com drogas

⁹ Isso pode ajudar a explicar por que algumas pessoas são muito sensíveis ao THC. O THC é metabolizado em 11-OH-THC principalmente pelo CYP2C9, embora o CYP3A4 também o faça. Mas o 11-OH-THC é mais psicoativo que o THC, seja porque se liga ao CB1 com mais força que o THC ou porque acumula mais no cérebro. Então CYP3A4 decompõe 11-OH-THC além disso a um produto químico não psicoativo (11-COOH-THC). Se o CYP2C9 estiver a ser hipoactivo devido a uma mutação genética, o CYP3A4 suportará o fardo de transformar o THC no 11-OH-THC mais psicoativo, e pode ser mais lento para criar o metabolito psicoactivo.

antiepilépticas, enquanto extratos de plantas inteiras geralmente não resultam nessa situação.

O CBD foi um inibidor mais forte da enzima CYP 2C19 do que da CYP 2C9. Isto faz sentido, já que 2C19 está envolvida no metabolismo do corpo de CBD, enquanto 2C9 está envolvido na quebra do THC. De acordo com algumas pesquisas, o CBD também induz a família 2C, mas surpreendentemente isso não levou a um aumento geral na atividade 2C em um desses estudos. Por que não? Talvez porque a amplificação da enzima CYP 2C pelo CBD seja contrabalançada pela competitividade do CBD na inibição destas mesmas enzimas. Mais pesquisas sobre como o uso crônico do CBD afeta a família CYP2C são necessárias para entender melhor as dinâmicas e sua relevância para interações medicamentosas.

De qualquer forma, existe um potencial evidente para interações medicamentosas com canabinóides devido às enzimas CYP 2C9 e CYP 2C19. A variabilidade genética das enzimas dos pacientes 2C9 e 2C19, bem como a dose específica e proporção de canabinóides, e o papel significativo nas interações entre fitocanabinóide e drogas.

A Família CYP3A (CYP3A4, 3A5)

A família CYP 3A é talvez o grupo mais significativo de enzimas CYP. CYP 3A4 catalisa o metabolismo de aproximadamente 30% de todos os fármacos. Ela está distribuída principalmente nos intestinos e no fígado, por isso os medicamentos administrados por via oral são na verdade metabolizados pela 3A4, duas vezes antes de circular por todo o corpo. (Chamado de “metabolismo de passagem”). As potentes interações medicamentosas da toranja são devidas à sua dupla inibição da 3A4 a nível intestinal e no fígado.

As interações com 3A4 são geralmente específicas do substrato, o que significa que um composto como o CBD pode aumentar ou diminuir a atividade da 3A4, dependendo do segundo medicamento. O CYP 3A4 é uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo do CBD e do THC (juntamente com os CYP 2C19 e 2C9, respectivamente).

O CBD modula o CYP 3A4 e 3A5. Da pesquisa pré-clínica, parece que baixas a moderadas doses de CBD podem inibir ambas as enzimas. Isto é baseado em estudos celulares de como o CBD inibe o metabolismo do diltiazem (um medicamento prescrito para hipertensão). Mas é muito provável que o efeito e a potência da CBD mudem dependendo do segundo medicamento em questão.

Não é provável que o THC e o CBN em doses normais interajam com os fármacos metabolizados em 3A. Embora o THC e CBN sejam inibidores fracos de 3A4 / 5, o CBD parece ativar 3A4 com relação a certas drogas (mefenitoína e indinavir) e para inibir a 3A4 em relação a outros (por exemplo, ciclosporina, diltiazem). O CBD também

pode induzir geneticamente a 3A, que equilibra os efeitos inibitórios do CBD em um estudo dos anos 80.¹⁰

Um dos únicos casos clinicamente estudados de interações medicamentosas com CBD foi visto clobazam, um pró-fármaco antiepiléptico, que é metabolizado pelo CYP3A4 para o ativo composto N-desmetilclobazam. Parece que a CBD aumenta a produção de o composto activo, potenciando a actividade 3A4, inibindo simultaneamente CYP2C19, que decompõe o N-desmetilclobazam.

Embora as interações entre o CBD e os fármacos metabolizados para 3A4 sejam possíveis, várias variáveis tornam difícil prever o efeito exato. Mas as interações são muito mais prováveis quando ambos os medicamentos são administrados por via oral.

A Família CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)

A família 2B metaboliza uma variedade de produtos químicos, incluindo muitos pesticidas, valproato, metadona, cetamina e anestésicos. O CBD pode modular significativamente as enzimas 2B, particularmente 2B6, 2B10 e 2B13.

O CBD inibe a enzima CYP 2B6 com baixa a moderada potência. Em doses muito altas, o CBD é também um indutor das enzimas 2B10 e 2B13, aumentando a produção destas entre 10 e 60 vezes em diferentes estudos. Um dos metabólitos do CBD gerados pela enzima CYP, é o 6 α -OH-CBD, e também induz o CYP2B10 (potencialmente via PPAR α ; (ver nota de rodapé 10).

A indução destas enzimas ocorre com administração aguda de CBD, em contraste com o padrão de indução das enzimas CYP, que tipicamente ocorre em resposta ao uso de longo prazo de uma droga.

Os fármacos metabolizados pela enzima CYP 2B, especialmente aqueles metabolizados também pelas enzimas 2B10 e 2B13, serão significativamente depurados quando co-administrados com altas doses de CBD. As interações medicamentosas também são possíveis com enzimas metabolizadas por 2B6, bem como com alguns opiáceos ou pesticidas permitidos para uso em canábis em alguns estados dos EUA.

Em ensaios clínicos do Epidiolex para a epilepsia pediátrica, algumas crianças usaram o CBD e valproato. As alterações no metabolismo do valproato pareceram insignificantes, no entanto dados sugerem que o CBD pode exacerbar a disfunção hepática causada pelo valproato.

¹⁰ Muitos medicamentos são seguros, mas os que possuem efeitos colaterais ou janela terapêutica (onde não há muita diferença entre a dose efetiva medicamento e a dose tóxica) perigosos, devem ser acompanhados para se ajustarem às potenciais interações medicamentosas que podem eventualmente surgir. Uma vez estabilizada a dose de cada medicamento, o acompanhamento pode, geralmente, ser interrompido.

Apesar de não ser motivo para alarme imediato em pacientes que usam canábis rica em CBD ou extratos de CBD. Mas certamente é motivo para garantir cautela e estudos de acompanhamento.

Estudos com o THC e CBN sugerem que estes canabinóides têm efeitos nas enzimas CYP 2B, mas aproximadamente um quinto tão potentes quanto com o CBD. O THC é frequentemente administrado em doses muito mais baixas que o CBD. E o CBN, um produto de decomposição do THC, raramente é usado intencionalmente. Assim, nem o THC, nem o CBN figuram proeminentemente nas interações medicamentosas dependentes de 2B.

As pesquisas pré-clínicas são limitada, mas também sugerem que os terpenos aromáticos na planta de canábis - incluindo α -pineno, β -cariofileno, β -mirceno e limoneno - podem induzir e inibir a enzima CYP 2B1, enquanto que o CBD não parece modular a enzima CYP 2B1.¹¹ Isto é, não está claro até que ponto é clinicamente significativo, uma vez que os terpenos estão presentes em concentrações menores que os canabinóides e o perfil terpeno da canábis varia amplamente de planta para planta.

CYP 2D6

A enzima CYP 2D6 metaboliza muitos opiáceos, antipsicóticos e antidepressivos (ambos tricíclicos antidepressivos e ISRSs). Dado que o CBD mostrou-se promissor como ansiolítico, antipsicótico e agente antinociceptivo, as possibilidades são de que ele seja administrado com drogas metabolizadas em 2D.

O CYP 2D6 também ativa o pró-fármaco tamoxifeno, um tratamento farmacêutico para o cancro. A partir do momento em que o CBD inibe o gene ID-1, que pode reduzir a metástase de cancros da mama, vale a pena estudar potenciais interações.

O canabidiol é capaz de inibir a enzima CYP 2D6 em doses moderadas a altas, semelhantes às da família 2C. Não muito mais informação estabelecida sobre as interações entre canabinóides e a enzima 2D6.

Também é provável que o CBD interaja com alguns fármacos modulando o sistemas neurotransmissores sobre os quais essas drogas agem. Por exemplo, o CBD aumenta a atividade de receptores de serotonina, que são alvos de muitos antidepressivos.

¹¹ A anandamida, um dos principais endocanabinóides, também pode induzir a CYP2B1 / 2. Isso não é provável relevante para as interações medicamentosas, pois a anandamida é sintetizada e destruída "on demand" e não circula pelo corpo.

CYP2J2

CYP2J2 tem atividade mínima no fígado, mas é expressa em regiões do coração, cérebro, e pâncreas. Esta enzima quebra alguns anti-histamínicos (medicação para as alergias), mas também tem um papel na regulação endocanabinóide.

O THC, CBD e CBN são todos inibidores do CYP2J2 com potência moderada ou alta.

CYP2J2 é capaz de metabolizar o ácido araquidônico, o principal produto da degradação de endocanabinóides, bem como alguns endocanabinóides. Os metabólitos catalisados do ácido araquidônico pela enzima 2J2 podem regular os receptores canabinóides no coração e cérebro. Mas a enzima CYP 2J2 desempenha um papel relativamente menor no metabolismo farmacêutico, por esse motivo é improvável que seja relevante para a maioria das interações medicamentosas com canabinóides.

PARTE 3: CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Menos eficaz ou mais perigoso?

Quando alguém está sujeito a tratamentos com medicação variada e insere os canabinóides, o que é que realmente acontece? Inicialmente, os canabinóides interagem com algumas enzimas CYP, como descrito acima. Apesar de depender, geralmente começam dentro de 10 minutos a 2 horas, dependendo se os canabinóides são fumados ou engolidos ou absorvidos sublingualmente.

A interação imediata geralmente diminui o metabolismo do fármaco via inibição do CYP, mas em alguns casos (com 2B10 / 13, 2C9, 3A4) pode aumentar o metabolismo. Além disso, o metabolismo pode ser um passo integral na ativação da droga se os medicamentos forem pró-fármacos. Algumas drogas (como as metabolizadas pelo CYP1A) são mais sensíveis a canabinóides quando os canabinóides são tomados primeiro.

No decorrer de um dia a algumas semanas, algumas das enzimas CYP inibidas podem exibir fenômenos de superexpressão, numa tentativa de restaurar a homeostase e atividade basal normal. Certas enzimas CYP (1A, 2C9, 2C19, 3A4 / 5) provavelmente recuperarão algumas das suas atividades, mas pode não ser suficiente para compensar a inibição devido à administração de canabinóides a longo prazo. Ao mesmo tempo, outros três fatores começam a entrar em jogo.

- ◆ O corpo pode desenvolver tolerância à inibição de enzimas CYP. Isso pode acontecer quando doses muito altas de canabinóides são consumidas regularmente, embora o efeito de baixas doses de canabinóides seja desconhecido.
- ◆ Os canabinóides provavelmente reduzirão a inflamação, o que pode aumentar a atividade de algumas enzimas CYP. ¹²
- ◆ O CBD, que regula a expressão de pelo menos 1200 genes, pode modificar a expressão de certas enzimas CYP.

Esses fatores podem equilibrar alguns dos efeitos inibitórios dos canabinóides em respeito às CYP, mas também pode levar a uma compensação excessiva da atividade destas. A fim de compreender detalhes suficientes para fazer previsões específicas, estudos clínicos examinando as interações específicas de canabinóides e medicamentos são necessárias.

¹² Um efeito do estresse crônico e da inflamação é uma alteração na função hepática. A atividade do CYP é geralmente reduzido pela inflamação em curso. Os canabinóides reduzem esse stress, o que pode restaurar alguns CYP atividade.

Modos de Administração

A forma como a canábis é consumida adiciona outra camada à complexa esfera que são as interações medicamentosas. Os canabinóides podem ser fumados, vaporizados, comidos, esfregados na pele, absorvidos sob a língua, etc. De uma perspectiva reducionista, o modo de administração afeta a quantidade máxima de canabinóides no fígado e o quão rapidamente eles lá chegam. Alguns modelos de uso de canabinóides tentaram descrever essas quantidades - chamadas de $C_{\text{máx}}$ e $t_{\text{máx}}$ respectivamente - no sangue, mas nenhum modelo existente prediz com precisão a concentração hepática (afinal de contas, é muito mais fácil tirar sangue do que fazer uma biópsia do fígado).

Fumar e Vaping

Os canabinóides inalados passam pelos pulmões (onde a família CYP1 está presente), na corrente sanguínea, diretamente em direção ao cérebro e ao coração. Então eles passarão lentamente através do fígado. Mudanças no metabolismo de drogas - se elas ocorrerem - provavelmente começarão dentro de minutos após a inalação. A inibição do CYP1 é muito provável. Algumas horas depois de fumar, o risco de interações medicamentosas será muito menor. A canábis Vaporizada pode ter um efeito diferente do que a canábis fumada. Comparado ao tabagismo, a vaporização bud canábis geralmente resulta em uma dose ligeiramente maior e numa absorção mais lenta. Neste momento, nenhuma pesquisa comparou extratos de óleo de canábis vaporizados com vapor ou flor fumada.

Ingestão

Os canabinóides ingeridos são absorvidos principalmente pelos intestinos (onde a enzima CYP 3A está presente) e depois são processados pelo fígado antes de serem distribuídos através do corpo. Os canabinóides são absorvidos mais se ingeridos com o estômago cheio, mas a absorção é mais lenta nesse caso. O t_{max} (o tempo que leva para ser processado pelo fígado e absorvido na corrente sanguínea) geralmente varia de 2 a 4 horas. A ingestão tem três distinções importantes da inalação:

- ◆ Os canabinóides ingeridos terão concentrações hepáticas máximas mais altas do que os canabinóides inalados, logo os canabinóides ingeridos devem ter maiores interações medicamentosas.
- ◆ Os canabinóides ingeridos terão um efeito maior sobre os medicamentos metabolizados pelo CYP 3A, pois interagem com a enzima CYP 3A tanto no intestino quanto no fígado.
- ◆ Depois de serem processados pelo fígado, os canabinóides ingeridos serão convertidos em seus metabólitos. Assim, os efeitos dos canabinóides ingeridos dependem de canabinóides menos estudados, como 11-OH-THC e 7-COOH-CBD, metabólitos do THC e do CBD, respectivamente. Alguns destes metabólitos também interagem com enzimas CYP.

Mucosa oral e sublingual

A administração oral-mucosa é um meio termo entre a inalação e a ingestão. E se administradas corretamente, as drogas orais e mucosas são absorvidas através de membranas na boca (debaixo da língua e ao longo da bochecha) sem engolir. Estas preparações vêm na forma de tinturas e sprays sob a língua, entre outros sistemas de administração.

Quando administrados por via sublingual, os canabinóides não são processados fígado - como drogas ingeridas - mas também não vão diretamente ao cérebro e ao coração - como drogas inaladas. Eles são apenas absorvidos pela corrente sanguínea. Muitas drogas sublinguais têm um tmáximo de cerca de 15 minutos. Com tinturas de canábis, no entanto, estudos sugerem que o t max é de cerca de 2 horas, efeito similar ao da administração oral. Não está claro se a causa deste fenómeno é justificada pelos pacientes acidentalmente engolirem a tintura ou se a difusão de canabinóides é apenas mais lenta que a maioria das outras drogas.

Uso Tópico

Embora os canabinóides tópicos possam ser absorvidos pela pele nas articulações, eles não entram na corrente sanguínea. Como tal, não há potencial para interações medicamentosas.

Aplicação Transdérmica

A administração transdérmica de canabinóides é bastante diferente de uma aplicação tópica regular. Um adesivo transdérmico irá libertar lentamente canabinóides na corrente sanguínea, geralmente a uma taxa constante. Tal como acontece com os canabinóides sublinguais e inalados, a concentração hepática de canabinóides deve acompanhar paralelamente sua concentração no sangue. O tmax e C max dependerão da formulação precisa.

Outros exemplos clínicos

Um pequeno número de ensaios clínicos avaliaram especificamente os riscos de interações medicamentosas com opiáceos, drogas antiepilépticas e terapias anti-retrovirais. Embora os canabinóides tivessem apenas um pequeno impacto no metabolismo destas drogas na maioria estudos, os resultados foram clinicamente significativos em relação a algumas drogas anti-epilépticas.

- ◆ Quando indivíduos que tomam 50-60 mg de morfina ou oxicodona e também vaporizaram canábis rica em THC, não houve alteração na exposição total ao opiáceo, diminuição na concentração máxima de morfina e classificações significativas quanto à dor.
- ◆ Pacientes com HIV tomando Indinavir ou Nelfinavir fumavam variedades de canábis ricas em THC ou ingeriram 2,5 mg de THC puro. O THC ingerido não

teve efeito sobre a concentração dos fármacos anti-VIH, mas a canábis fumada diminuiu a concentração máxima do Indinavir. Segundo os autores, “a magnitude das mudanças ... provavelmente não terá consequências clínicas de curto prazo. Não é provável que o uso de canábis ou dronabinol [isolado THC] cause impacto ou eficácia anti-retroviral”.

- ◆ Os indivíduos ingeriram 400 mg ou 800 mg de CBD puro uma hora antes de serem injetados com até 1 µg / kg de fentanil. O CBD não estava associado a medidas de toxicidade opiácea. Este estudo, no entanto, não testou diretamente concentração de fentanil.

Várias interações foram observadas entre a formulação de canabidiol puro, Epidiolex e drogas antiepilépticas, como descrito anteriormente. Isso pode dever-se - em parte - pelas doses muito altas que são usadas em muitos dos ensaios com o Epidiolex. Também é provável que devido a interações simultâneas com três séries de enzimas CYP: CYP3A4 nos intestinos, CYP3A4 no fígado e CYP2C19 no fígado.

Em 2015, pesquisadores do Massachusetts General Hospital descreveram uma interação com clobazam, uma benzodiazepina. A CYP3A4 metaboliza o clobazam para um metabólito ativo, o N-desmetilclobazam (nCLB) e CYP2C19 nCLB. O canabidiol aumentou as concentrações de nCLB em 500%, possivelmente ativando a actividade da enzima CYP 3A4 inibindo simultaneamente a CYP 2C19. No entanto, estes autores concluem que “o CBD é um tratamento seguro e eficaz da epilepsia refratária em pacientes em tratamento com clobazam”, embora “o monitoramento dos níveis de clobazam e nCLB seja necessário.”

Desde este relatório, outro estudo sobre a interação entre Epidiolex e medicamentos anti-epilépticos foi publicado. O CBD causou mudanças estatisticamente significativas na concentração de vários medicamentos antiepilépticos: clobazam, rufinamida, topiramato, zonisamida e eslicarbazepina. Clobazam foi o único medicamento com uma concentração fora da janela terapêutica (aproximadamente a faixa de concentrações onde a eficácia do medicamento supera seus efeitos colaterais ou toxicidade). Em particular, os níveis de nCLB aumentaram cerca de 100%, pelo que a dose de clobazam ser diminuído.

Pacientes a utilizar CBD com valproato tiveram função hepática anormal, como discutido na seção sobre a família CYP 2B. Os adultos tiveram interações medicamentosas ligeiramente diferentes das crianças.

Interações canabinóide-canabinoides

Há uma infinidade de maneiras pelas quais diferentes canabinoides (como THC e CBD) podem interagir. Estas interações contribuem para o “efeito entourage”, no qual os efeitos de vários canabinóides, terpenos e outros compostos vegetais juntam-se

sinergicamente, muitas vezes melhorando alguns efeitos colaterais enquanto melhoram outras ações.

Tanto o trabalho clínico como o pré-clínico sugeriram que, em comparação com canabinóides, os extractos de canábis geralmente requerem doses mais pequenas para serem eficazes, têm uma gama mais ampla de doses terapêuticas, e têm também um efeito mais poderoso com menos efeitos colaterais.¹³

O que dá origem ao efeito entourage? Para entender completamente, seria necessário comparar os mecanismos químicos pelos quais os canabinóides se movem e agem em todo o corpo, e depois estudar como os canabinóides podem se regularizar mutuamente. Mas as interações metabólicas entre o CBD e o THC são mais compreensíveis neste exemplo: o THC é metabolizado principalmente por duas enzimas CYP: a CYP 2C9 transforma o THC em uma substância um pouco mais psicoativa, chamada 11-OH-THC, e então a CYP 3A4 quebra este composto até ao 11-COOH-THC, um químico não-psycoativo que se acredita possuir efeitos inflamatórios.

O CBD também é metabolizado principalmente por duas enzimas CYP: CYP 2C19 converte o CBD para 7-OH-CBD e a CYP 3A4 transformam-o para 7-COOH-CBD.¹⁴ Os metabolitos do CBD não são bem caracterizáveis. Com a toma conjunta de CBD e THC, os indivíduos podem achar que os efeitos do THC mais moderados, mas ligeiramente mais prolongados. A inibição da enzima CYP 3A4 pelo CBD seria responsável pela extensão dos efeitos do THC, enquanto que a inibição do CYP 2C9 pode diminuir o efeito psicotrópico causado pelo THC.¹⁵

A Química da Inibição do CYP

O trabalho pré-clínico extensivo de Satoshi Yamaori, Kazuhito Watanabe e outros pesquisadores da Hokuriku University lançou luz sobre as características químicas e mecanismos do CBD que lhe permitem inibir várias enzimas CYP. Esta é uma informação muito útil para grupos que tentam projetar novos medicamentos com base em fitocanabinoides, e pode também ajudar a prever se outros canabinoides vegetais

¹³ Embora haja um corpo de trabalho sugerindo isso, alguns efeitos específicos são muito mistos. Por exemplo, O CBD demonstrou aumentar a estimulação do apetite causada pelo THC num estudo e aumentar a supressão do apetite do THC em outro. Se as combinações são boas ou ruins também depende em quais efeitos o indivíduo está buscando.

¹⁴ A posição '7' da CDB está no mesmo local que a posição '11' da THC. Os diferentes números são devidos a uma convenção de nomenclatura em química.

¹⁵ Outros efeitos do CBD entram em jogo aqui também. Por exemplo, o CBD pode aumentar os níveis de adenosina no hipocampo que provavelmente evitaria problemas de memória devido ao THC. Há também evidências pré-clínicas O *"efeito de entourage"* refere-se ao modo em que vários compostos vegetais combinam sinergicamente.

não testados inibirão as enzimas CYP e causarão interações medicamentosas. A estrutura do CBD é mostrada na figura 1.

A porção pentilresorcinol, destacada em vermelho, é uma das principais características que fazem com que o CBD iniba muitas enzimas CYP. Outros canabinoides com alterações nesta estrutura tem previsivelmente diferentes potências na inibição de enzimas CYP. Especificamente, se o grupo hidroxila (o OH ligado ao carbono) é modificado, a potência do CBD como inibidor em várias famílias CYP diminui para cerca de 20 por cento. O THC, sem o grupo hidroxila livre, é um inibidor menos potente das enzimas CYP em comparação com o CBD. Ambas as hidroxilas do CBD são necessárias para a inibição potente dos CYP 1A1, 2B6, 2D6, 3A4 e 3A5, mas não para 2C9, 2C19 e 2J2, o que sugere que o CBD é um modulador alostérico negativo do CB1 em altas doses, o que pode diminuir o efeito do THC no CB1.

Além disso, se a cadeia lateral de cinco carbonos (característica do CBD) for substituída por um grupo de três carbonos (fazendo a cannabidivarina química, CBDV), então a eficiência deste composto de três carbonos (“varina”) na inibição da maioria das enzimas CYP é para cerca de 20 por cento também.

Considere a planta canabinoide tetrahidrocanabivarina (THCV; também mostrada na figura 1). O THCV mostrou alguma promessa para aumentar a sensibilidade à insulina em diabéticos tipo II, e pode ser útil como uma ajuda para parar de fumar para reduzir o desejo de nicotina. Baseado na discussão acima, o THCV provavelmente será pelo menos 5 vezes menos potente que o CBD como um inibidor, exceto possivelmente nos CYP 2C9, 2C19 e 2J2. No geral, o THCV parece menos provável de causar interações medicamentosas metabólicas, a menos que a dose de THCV necessária seja muito grande.

Conclusão

As informações apresentadas nesta cartilha destinam-se a ajudar médicos e pacientes entender se e quando as interações medicamentosas com canábis são prováveis. Não é para amenizar os receios das interações medicamentosas ou então para adicionar a informação de décadas de mau aconselhamento, anti-canábis e histérico.

Quão perigosas são as interações medicamentosas com canabinoides? Tão perigosas quanto a dosificação de quaisquer outras drogas que um paciente esteja a tomar. É uma questão complicada, não é necessário estar a par de todas as nuances relativas a interações medicamentosas para fornecer orientações para pacientes com canábis.

Até agora, com base em observações sobre o uso generalizado de flor de canábis seca e óleo de canábis de espectro total, não parece que tenham havido muitos problemas por causa das interações entre canabinoides e medicamentosas. O uso clínico de Sativex (1: 1CBD:THC, tintura sublingual) e Marinol (uma pílula pura THC) resultou em

poucos, se houver, eventos adversos relatados atribuíveis especificamente às interações com produtos farmacêuticos.

Na medida em que houve problemas com interações medicamentosas adversas, estes envolveram altas doses de isolados de CBD. No entanto, são precisamente os isolados de CBD derivados de cânhamo que proliferaram on-line e em postos de gasolina e mercados de alimentos em todo os Estados Unidos. Além disso, os isolados de CBD, ao contrário dos extratos de plantas inteiras, geralmente requerem doses elevadas para que seja eficaz. Médicos e pacientes devem estar preocupados com o fato de que os privilégios do regime legal isolam-se sobre as formulações de plantas inteiras.

Às vezes, um exame de sangue pode ser necessário para ver como a concentração de uma droga muda - e se for necessária, uma mudança de dosagem - quando um paciente começar a tomar o CBD. Este pode ser o caso da quimioterapia, por exemplo, uma vez que os oncologistas utilizam a dose máxima não letal para matar as células cancerígenas. Se o CBD atrasa o metabolismo de um agente de quimioterapia, isso pode resultar em níveis perigosos de uma droga altamente tóxica.

Pesquisas pré-clínicas indicam que administrar CBD e / ou THC em conjunção com a primeira linha de drogas quimioterápicas poderia potencializar a última, reduzindo a dose de quimioterapia necessário para tratar o cancro. Se estas pesquisas confirmarem-se com experiências em humanos, seria um enorme benefício. Da mesma forma, suplementando um regime opióide de tratamento da dor baseado com canábis pode resultar em menores doses de opioides necessárias para o alívio adequado da dor. Doses mais baixas de opioides reduzirão o número de mortes por overdose.

Há muito mais que ainda é necessário aprender sobre as interações medicamentosas com canabinóides para evitar reacções adversas e aproveitar as potenciais sinergias. Mas essa incerteza não é uma desculpa para a medicina continuar a rejeitar as terapias canabinóides - muitos fármacos são entendidos de forma incompleta.¹⁶ Espero que, como terapêutica a canábis continue a ganhar aceitação entre médicos e pacientes, surjam mais recursos adequados disponíveis para estudos clínicos envolvendo interações medicamentosas com CBD, THC e outros canabinóides vegetais.

¹⁶ Ver, por exemplo, o rótulo do Cesamet, um derivado farmacêutico do THC aprovado para tratamento de náuseas e vômitos intratáveis da quimioterapia. "Informações precisas sobre o metabólitos que podem se acumular não está disponível. As actividades relativas dos metabólitos e do a droga original não foi estabelecida." O mecanismo de ação de drogas comuns como Tylenol e Os antidepressivos ISRS também não estão bem estabelecidos. *Suplementando a dor baseada em opióides medicação com canábis poderia resultar em doses menores de opioides necessárias para manejo adequado da dor*

APÊNDICE A: GLOSSÁRIO

Modulação alostérica

Um tipo de interação proteína-química. Um modulador alostérico muda a forma do a proteína, que altera o quanto outro produto químico se encaixaria.

Anandamida

O primeiro endocanabinóide conhecido. Descoberto por Devane et. al. em 1992.

Canabidiol (CBD)

Um dos principais canabinóides vegetais não intoxicantes com significativo efeito anti-epilético e anti-epiléptico com propriedades inflamatórias.

7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD)

Um metabólito principal do CBD que tem alguma semelhança química com o valproato de drogas antiepilépticas.

6 alfa-hidroxi-canabidiol (6 α -OH-CBD)

Um metabólito menor do CBD formado quando o CBD é oxidado pelas CYP 3A4, 3A5, 2D6 e 2C19.

Canabidivarina (CBDV)

Um canabinóide de plantas menores que foi estudado para o tratamento da epilepsia e distúrbios do espectro do autismo.

Cannabinol (CBN)

Um canabinóide ostensivamente não-psicoativo que é formado quando o THC se degrada em luz solar ou calor.

Inibição competitiva

Um tipo de interação proteína-química em que o produto químico se encontra no sítio ativo da proteína, impedindo a entrada de outros produtos químicos.

Citocromo P450 (CYP)

Uma importante família de enzimas que está envolvida no metabolismo de muitos produtos farmacêuticos e compostos endógenos.

Epidiolex

Uma formulação farmacêutica de CBD quase puro que é aplicada como um sublingual spray.

Indução

Um processo pelo qual a atividade de uma enzima é aumentada. Indução genética refere-se a alterações na expressão gênica que aumentam a produção da enzima pela célula.

K_i

Uma medida da força da ligação proteína-ligando. Nesta peça, o K_i indica a potência com que os canabinóides inibem as CYP, normalizadas para o experimental condições do estudo.

Marinol

Uma formulação farmacêutica de THC quase puro. Aprovado pelo FDA para tratar problemas de saúde relacionados ao câncer e à AIDS.

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs)

Uma classe de compostos produzidos na fumaça, seja de canábis, tabaco ou madeira incêndios.

Pró-fármaco

Um medicamento cujos metabolitos são os principais compostos ativos.

Sativex

Um extrato de canábis farmacêutica com uma proporção de 1: 1 de CBD para THC. Aprovado em muitos países fora dos Estados Unidos

Terpenes

Compostos de hidrocarbonetos voláteis produzidos por plantas. Eles são responsáveis pelos cheiros associados com muitas plantas.

Tetraidrocanabinol (THC)

O principal canabinóide planta intoxicante. Causa uma alta, alivia a dor, reduz náuseas, e está sendo investigado por inúmeras outras condições médicas.

11-hidroxi-tetra-hidrocanabinol (11-OH-THC)

Metabolito principal do THC. Parece ser mais psicoativo que o próprio THC. Está principalmente criado pelo metabolismo do THC dependente do CYP2C9.

11-nor-9-carboxi-tetra-hidrocanabinol (11-COOH-THC)

Principal metabolito excretado do THC. Não é psicoativo, e é criado principalmente por Metabolismo dependente de CYP3A4 de 11-OH-THC.

Tetrahydrocannabivarin

Um canabinóide de plantas menores que foi estudado para o tratamento de alguns distúrbios metabólicos e viciantes.

APÊNDICE B: K I TABELA

Tabela de valores K_i para inibição de canabinóides de várias enzimas CYP. O K_i fornece uma indicação da potência de inibição, com menores K_is implicando uma menor dose que é necessária para causar a inibição da enzima CYP. O K_is são mais utilizados para entender a relação entre a potência de inibição de CYP. O K_i só sugere a dose de um canabinoide e o quão causa inibição - não indica a duração do efeito. Também depende da segunda droga usada para medir a atividade do CYP.

| CYP | THC | CBD | CBN | Reference |
|------|--------------|--------------------------|-------------|----------------------------|
| 1A1 | 2.87 - 4.78† | 0.16† | 0.54 | Yamaori 2010, Yamaori 2013 |
| 1A2 | 7.54 | 2.69† | 0.08 | Yamaori 2010 |
| 1B1 | 2.47 | 3.63 | 0.18 | Yamaori 2010 |
| 2C9 | 0.94 - 1.50 | 0.95 - 9.88 [^] | 0.88 - 1.29 | Yamaori 2012 |
| 2C19 | 1.93 | 0.79 | Not tested | Jiang 2013 |
| 3A4 | * | 1.00 | * | Yamaori 2011a |
| 3A5 | * | 0.20 | * | Yamaori 2011a |
| 3A7 | * | 12.3 | * | Yamaori 2011a |
| 2B6 | 2.81 | 0.69 | 2.55 | Yamaori 2011b |
| 2B10 | Not tested | ** | Not tested | Watanabe 2015, Bornheim |
| 2B13 | Not tested | ** | Not tested | Watanabe 2015, Bornheim |
| 2D6 | * | 1.16 - 2.69† | * | Yamaori 2011c |
| 2J2 | 1.06 | 0.71 | 0.23 | Watanabe 2017 |

Todos os números são K_i em μM.

† O canabinoide foi um inibidor mais potente quando administrado antes do segundo medicamento.

* K_i não calculado. Potência notavelmente menor que a potência do CBD.

** Apenas causou indução, não inibição. Nestes estudos, uma dose fixa de 120 mg / kg foi usado.

[^] O limite superior veio de um experimento com o fígado de um humano morto, que pode ter tido um polimorfismo no gene CYP2C9. O limite inferior usado purificado enzima.

APÊNDICE C: REFERÊNCIAS ANOTADAS

Efeitos Modulatórios

48 Revisão abrangente dos principais enzimas CYP, seus substratos e os fatores influenciando sua função.

20 Resumo do papel das enzimas CYP no metabolismo de drogas

14 Um modelo de heteroativação com CYP3A4

41 Este estudo demonstra que o CBD pode diminuir a atividade do CYP3A4 em circunstâncias

21 Este estudo demonstra que o CBD pode aumentar a atividade do CYP3A4 em certos circunstâncias

6 Sugere que os efeitos indutivos do CBD podem neutralizar sua inibição de enzimas CYP 2C e 3A.

7 Demonstra que os animais podem desenvolver tolerância à indução de Enzimas CYP.

Relato de Caso: Varfarina

18 Relato de caso sobre uma interação CBD-varfarina

31 Referência sobre a dificuldade de dosagem de varfarina

16 Relato de interações com CBD-clobazam em humanos

A família CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1)

44,47,40 Trabalho sobre a inibição da família CYP1 por canabinoides.

39, 42 Estudos que sugerem que o THC e o CBD podem induzir a atividade do CYP1A ou metabolismo HAP.

A Família CYP2C (CYP2C9, 2C19)

5 Estudo demonstrando que o THC e seus metabólitos podem induzir o CYP2C9

43 Estudo sobre a inibição do CYP2C9 pelos canabinoides

21 Inibição do CYP2C19 pelos canabinóides

29 Variantes CYP2C19

30 Um artigo sobre como os polimorfismos do CYP2C9 podem afetar o metabolismo do THC.

A Família CYP3A (CYP3A4, 3A5)

25 Um relatório de canábis vaporizado aumentando o metabolismo do nelfinavir.

41 Este estudo demonstra que o CBD pode diminuir a atividade do CYP3A4 em circunstâncias

9, 32, 36 Estudos que indicam que o PPAR α pode induzir geneticamente o CYP3A4 e outros enzimas CYP.

6 Sugere que os efeitos indutivos do CBD podem neutralizar sua inibição de enzimas CYP 2C e 3A

28 33 Um artigo apresentando métodos para prever interações medicamentosas com clobazam.

16, 17 Relato de interações com CBD-clobazam em humanos

A Família CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)

6 Demonstração de que o CBD e um dos seus metabolitos podem induzir o CYP2B10

37 Demonstração de que o CBD pode induzir a atividade do CYP2B13

45 Estudo de canabinoides inibindo o CYP2B6

13, 16 Interações com valproato de CBD

4 Estudo demonstrando limoneno e pineno pode induzir o CYP2B.

12 Mirceno, pineno e limoneno podem inibir o CYP2B1

10 Anandamida pode induzir CYP2B1 / 2

CYP2D6

46 Canabinoides podem inibir o CYP2D6

CYP2J2

38 Interações 2J2

3, 28 Papel do CYP2J2 no metabolismo dos eicosanóides

Menos eficaz ou mais perigoso?

7 A tolerância pode evoluir para a inibição das enzimas CYP pelo CBD

48 Revê alterações na atividade do CYP devido à inflamação

Modos de Administração

19 Uma revisão da biodisponibilidade e farmacocinética do THC

35 Dados recentes sobre a farmacocinética de altas doses de canabinoides

Outros exemplos clínicos

1 Interações entre canábis e opiáceos vaporizados

25 Interações entre canábis ou THC e terapias anti-retrovirais

26 Interações com CBD-fentanil

16, 17 Relato de interações com CBD-clobazam em humanos

Interações canabinóide-canabinoides

22, 34 Sobre o metabolismo do canabidiol

23, 24 Interações metabólicas e fisiológicas entre o CBD e o THC.

11, 15, 27 Estudos que indicam sinergias em extratos de plantas inteiras ausentes em isolar CBD ou THC.

FONTES

1. Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E. & Benowitz, N. L. Cannabinoid- opioid interaction in chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 90, 844–851 (2011).
2. Alper, B. S., Manheimer, E. W. & Ehrlich, A. Point-of-care application: 'Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome'. *Eur. J. Integr. Med.* 14, 20–21 (2017).
3. Askari, A., Thomson, S. J., Edin, M. L., Zeldin, D. C. & Bishop-Bailey, D. Roles of the epoxygenase CYP2J2 in the endothelium. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 107, 56–63 (2013).
4. Austin, C. A., Shephard, E. A., Pike, S. F., Rabin, B. R. & Phillips, I. R. The effect of terpenoid compounds on cytochrome P-450 levels in rat liver. *Biochem. Pharmacol.* 37, 2223–2229 (1988).
5. Bland, T. M., Haining, R. L., Tracy, T. S. & Callery, P. S. CYP2C-catalyzed delta(9)- tetrahydrocannabinol metabolism: Kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem. Pharmacol.* 70, 1096–1103 (2005).
6. Bornheim, L. M., Everhart, E. T., Li, J. & Correia, M. a. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem. Pharmacol.* 48, 161–71 (1994).
7. Borys, H. K., Ingall, G. B. & Karler, R. Hexobarbitone sleeping time caused by cannabidiol. 93–101 (1979).
8. Cesamet (nabilone) [package insert] Meda Pharmaceuticals Inc. https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf
9. Cheng, X. & Klaassen, C. D. Perfluorocarboxylic acids induce cytochrome P450 enzymes in mouse liver through activation of PPAR- α and CAR transcription factors. *Toxicol. Sci.* 106, 29–36 (2008).
10. Costa, B., Parolaro, D. & Colleoni, M. Chronic treatment with the endocannabinoid anandamide increases cytochrome P450 metabolizing system in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 449, 61–69 (2002).
11. De Petrocellis, L. et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1479–1494 (2011).

12. De-Oliveira, A. C. A. X., Ribeiro-Pinto, L. F. & Paumgartten, F. J. R. In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by β -myrcene and other monoterpene compounds. *Toxicol. Lett.* 92, 39–46 (1997).
13. Devinsky, O. et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* (2018).
14. Egnell, A.-C., Houston, J. B. & Boyer, C. S. Predictive models of CYP3A4 Heteroactivation: in vitro-in vivo scaling and pharmacophore modeling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312, 926–937 (2005).
15. Gallily, R., Yekhtin, Z. & Hanuš, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. & Pharm.* 06, 75–85 (2015).
16. Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y. & Szaflarski, J. P. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 58, 1586–1592 (2017).
17. Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L. & Thiele, E. A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 56, 1246–1251 (2015).
18. Grayson, L., Vines, B., Nichol, K. & Szaflarski, J. P. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav. Case Reports* 9, 10–11 (2018).
19. Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J. Anal. Toxicol.* 42, 327–360 (2003).
20. Guengerich, F. P. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 70–83 (2008).
21. Jiang, R., Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 28, 332–338 (2013).
22. Jiang, R., Yamaori, S., Takeda, S., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 89, 165–170 (2011).
23. Jones, G. & Pertwee, R. G. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and Δ^1 -tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 45, 375–377 (1972).

24. Klein, C. et al. Cannabidiol potentiates Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*. 218, 443–457 (2011).
25. Kosel, B. W. et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *Aids* 16, 543–550 (2002).
26. Manini, A. F. et al. Safety and pharmacokinetics of oral Cannabidiol when administered concomitantly with intravenous Fentanyl in humans. *J. Addict. Med.* 9, 204–210 (2015).
27. Nallathambi, R. et al. Identification of Synergistic Interaction Between Cannabis-Derived Compounds for Cytotoxic Activity in Colorectal Cancer Cell Lines and Colon Polyps That Induces Apoptosis-Related Cell Death and Distinct Gene Expression. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3, 120–135 (2018).
28. Node, K. et al. Anti-inflammatory properties of Cytochrome P450 Epoxygenase-Derived Eicosanoids. *Science* (80). 285, 1276–1279 (1999).
29. Persson, A. et al. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Mol. Psychiatry* 19, 733–741 (2014).
30. Sachse-Seeboth, C. et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Δ 9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 273–276 (2009).
31. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR & Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse. *Arch. Intern. Med.* 170, 1926– 1933 (1926).
32. Thomas, M. et al. Direct transcriptional regulation of human hepatic cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α). *Mol. Pharmacol.* 83, 709–718 (2013).
33. Tolbert, D., Bekersky, I., Chu, H. M. & Ette, E. I. Drug-metabolism mechanism: Knowledge-based population pharmacokinetic approach for characterizing clobazam drug-drug interactions. *J. Clin. Pharmacol.* 56, 365–374 (2016).
34. Ujváry, I. & Hanuš, L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 90–101 (2016).

35. Vandrey, R. et al. Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: Blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *J. Anal. Toxicol.* 41, 83–99 (2017).
36. Villard, P. H. et al. CYP1A1 induction in the colon by serum: Involvement of the PPAR α pathway and evidence for a new specific human PPRE α site. *PLoS One* 6, 2–9 (2011).
37. Watanabe, K., Yamaori, S., Jiang, R., Kinugasa, Y., Okushima, Y., & Yamamoto I. et al. Inducibility of CYP enzymes by cannabidiol. Presented at the 2015 International Cannabinoid Research society. Talk #7
38. Watanabe, K., Yamaori, S., Nagata, Y., Usami, N., Okazaki, H. & Aramaki, H. et al. Metabolic interactions of major phytocannabinoids with human CYP2J2 enzyme. Presented at the 2017 International Cannabinoid Research Society. Poster #P3-14
39. Witsch, H. & Saint-Francois, B. Enhanced Activity of Benzpyrene Hydroxylase in Rat Liver and Lung After Acute Cannabis Administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165– 168 (1972).
40. Yamaori, S., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of the structural determinants required for potent mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 1A1 by cannabidiol. *Chem. Biol. Interact.* 215, 62–68 (2014).
41. Yamaori, S., Ebisawa, J., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 88, 730–736 (2011a).
42. Yamaori, S. et al. Cannabidiol induces expression of human cytochrome P450 1A1 that is possibly mediated through aryl hydrocarbon receptor signaling in HepG2 cells. *Life Sci.* 136, 87–93 (2015).
43. Yamaori, S. et al. Comparison in the In Vitro Inhibitory Effects of Major Phytocannabinoids and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Contained in Marijuana Smoke on Cytochrome P450 2C9 Activity. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 27, 294– 300 (2012).
44. Yamaori, S., Kushihara, M., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem. Pharmacol.* 79, 1691–1698 (2010).

45. Yamaori, S., Maeda, C., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids. *Forensic Toxicol.* 29, 117–124 (2011b).
46. Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab. Dispos.* 39, 2049–2056 (2011c).
47. Yamaori, S. et al. Structural Requirements for Potent Direct Inhibition of Human Cytochrome P450 1A1 by Cannabidiol: Role of Pentylresorcinol Moiety. *Biol. Pharm. Bull.* 36, 1197–203 (2013).
48. Zanger, U. M. & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 138, 103–141 (2013).

Sobre

Sobre o autor

Adrian Devitt-Lee se formou na Tufts University com mestrado em matemática e bacharelado em Química em 2016. Ele é co-autor de vários artigos em publicações revisadas por pares, incluindo o *Jornal de Fisiologia*, *F1000Research*, *SIAM Journal on Applied Matemática e física*. Devitt-Lee publicou um relatório anterior sobre canabinoides interações farmacêuticas em medicina de Sonoma. Ele pesquisou canábis genética, a interação entre os canabinóides ea quimioterapia, ea estrutura dos receptores canabinóides. Como pesquisador associado sênior da CannaCraft, Inc., Devitt-Lee forneceu informações regulatórias para funcionários do governo da Califórnia em segurança de pesticidas e solventes. Ele escreveu vários artigos para o Projeto CBD.

Sobre o Projeto CBD

O Projeto CBD é uma organização sem fins lucrativos com sede na Califórnia dedicada a promover e divulgar investigação sobre os usos médicos do canabidiol (CBD) e outros componentes do planta de canábis. O Projeto CBD oferece serviços educacionais para médicos, pacientes, profissionais da indústria eo público em geral. Veja www.projectcbd.org para mais em formação.