



CONBRACANN

2ª EDIÇÃO

CONGRESSO BRASILEIRO
DE CANNABIS MEDICINAL

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO



Educação em Saúde



Cannabis

Tourette

Eduardo Perin
Psiquiatra/Sexólogo



- 2003 - **Médico** pela **Faculdade de Medicina de Marília (Famema)**
- 2007 - **Psiquiatra e Psicoterapeuta** pela **Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)**
- 2006-2016 – **Ex-Colaborador, Pesquisador e Supervisor de Residentes do CenTOC da Unifesp**
- 2013 - Formado no **Curso de Especialização em Saúde Mental da Infância e Adolescência (Cesmia)** da Unifesp
- 2015 - **Terapeuta Sexual** pelo **Instituto Paulista de Sexualidade (InPaSex)**
- 2016 - **Terapeuta Cognitivo-Comportamental** pela **Universidade de São Paulo (USP)**
- Desde 2018 –**Médico Prescritor de Cannabis**
- 2020 - **Associado** da **Sociedade Brasileira de Estudos em Cannabis Medicinal (SBEC)**
- 2021 a 2022– **Ex-Coordenador da Comissão Temática de Saúde Mental da SBEC**
- 2022 – **Sócio Fundador** da **Associação Pan-Americana de Medicina Canabinoide (APMC)**
- 2022 – **Especialista em Cannabis Medicinal** pela **Inspirali**
- 2023 – **Mestrando** pela **Medicina Baseada em Evidências da Unifesp**
- 2023 – **Vice-Presidente** da **Associação Médica Brasileira de Endocannabinologia (AMBCANN)**

TOURETTE

CONCEITO DE TIQUES

1. Movimento motor estereotipado (ou vocalização) repentino, rápido e recorrente, não rítmico.
2. É vivenciado como irresistível e involuntário, mas pode ser suprimido por algum tempo
3. Podem aumentar com estresse/cansaço/relaxamento, ou diminuir com atividades que requerem atenção (ex.: ler ou costurar)
4. Tende a desaparecer durante o sono.
5. Simples x Complexos / Orquestrados

TIQUE

- Tiques podem ser fragmentos de quaisquer movimentos ou palavras que são emitidos involuntariamente
- Sem propósito
- Não secundário à obsessão.
- Involuntária ou “compulsiva”
- Suprimibilidade com esforço.

OUTROS SINTOMAS

- ANSIEDADE/SOC
- FENÔMENOS SENSORIAIS
- EXPLOSÕES DE RAIVA (TEMPESTADES)
- SINTOMAS DE DESATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
- DISTÚRBIOS DO SONO

CURSO CLÍNICO



- Início 5-6 anos
- Piora na adolescência –pico 9 a 13 anos
- FIM DA ADOLESCÊNCIA – REGRA DO 1/3:
 - 1/3 remite na idade adulta
 - 1/3 melhora
 - 1/3 permanece com sintomas
- 1/10.000 casos gravíssimos, refratários

- Fatores Genéticos/Hereditários
- Fatores Epigenéticos
- Fatores Ambientais
- Estresse
- Teoria imunológica (PANS – *Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome*)

TOURETTE TRATAMENTO



INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- 1- tiques dolorosos
- 2- interferência no aprendizado/concentração
- 3- perturbação por conta de tiques vocais
- 4- tiques socialmente inaceitáveis
- 5- depressão/estigmatização/*bullying*

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

NEUROMODULAÇÃO E SISTEMAS NEUROTRANSMISSORES

DA

Glu

GABA

ACh

Opioide

NA

5-HT

Histamina

SEC

MEDICAÇÕES PARA TIQUES



- **Alfa-2-Adrenérgicos**
 - Clonidina
 - Guanfacina
- **Anticonvulsivante**
 - Topiramato
- **Anti-inflamatórios/Antioxidantes**
 - NAC
- **Antagonistas dopaminérgicos**
 - Antipsicóticos típicos
 - Antipsicóticos atípicos
- **Relaxante muscular de ação central**
 - Baclofeno
- **Depletors de dopamina**
 - (inibidores reversíveis do transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT-2)
 - Tetrabenazina
 - Deutetrabenazina
 - Valbenazina

TOXINA BOTULÍNICA

- Indicado para tiques graves e localizados
- Efeito dura no máximo 3 meses – reaplicação
- Tratamento caro
- Necessita de especialista (médico com *expertise* na aplicação)



CASOS REFRACTÁRIOS

CANNABIS MEDICINAL

ELETROCONVULSOTERAPIA

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

CANNABIS E TOURETTE

Cerebrospinal fluid endocannabinoid levels in Gilles de la Tourette syndrome

Kirsten R. Müller-Vahl¹, Laura Bindila², Beat Lutz², Frank Musshoff³, Thomas Skripuletz⁴, Charlotte Baumgaertel¹ and Kurt-Wolfram Sühs⁴



(1) n=20 adultos com ST *versus*

(2) n=19 controles sem ST.

ST *versus* controle □ ↑ AA, 2-AG, AEA, PEA □ ↓ sinalização DA (e outros neurotransmissores) no estriado e em diferentes áreas do SNC

Tiques = “deficiência clínica do SEC”

Correlação □ ↑ 2-AG no líquido e gravidade do TDAH comórbido,

e houve uma tendência à significância em relação aos níveis de AA na mesma direção.

Association of a Variant of *CNR1* Gene Encoding Cannabinoid Receptor 1 With Gilles de la Tourette Syndrome

Natalia Szejko^{1,2†}, Jakub Piotr Fichna^{3†}, Krzysztof Safranow⁴, Tomasz Dziuba¹,
Cezary Żekanowski³ and Piotr Janik^{1*†}

Polimorfismos do Gene *CNR1* associadas à ST.

Szejko e colaboradores (2020) testaram geneticamente uma amostra de **262 pacientes** com a **síndrome (entre eles 126 adultos) versus 279 controles** sem transtornos psiquiátricos e neurológicos as variantes **rs2023239, rs2180619, rs806379 e rs1049353**.

Associação fenótipo clínico da ST = variante rs2023239.

Os genótipos alelo C e CT+CC do *CNR1* = maior proporção em ST

O alelo C do polimorfismo rs2023239 em *CNR1* □ ocorrência de tiques e é fator de risco para Tourette na população polonesa estudada

Transmissão endocanabinoide alterada parece estar por trás da etiologia da ST (Szejko *et al.*, 2020).

Um estudo anterior avaliou as variantes 1326T □ A, 1359G □ A e 1419 + 1G do gene *CNR1*, e não encontrou associação com a ST (Gadzicki *et al.*, 2004).

Severe motor and vocal tics controlled with Sativex[®]

Australasian Psychiatry
1-4

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2016

Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1039856216663737
apy.sagepub.com



David Trainor Psychiatry Registrar, Department of Psychiatry, Tauranga Hospital, Tauranga, New Zealand

Lois Evans Psychiatry Registrar, Department of Psychiatry, Tauranga Hospital, Tauranga, New Zealand

Rupert Bird Consultant Psychiatrist, Department of Psychiatry, Tauranga Hospital, Tauranga, New Zealand

Abstract

Objectives: A single case report on cannabinoid treatment for treatment-resistant Tourette syndrome (TS).

Method: Our subject received 10.8 mg Tetrahydrocannabinol and 10 mg cannabidiol daily, in the form of two oromucosal sprays of Sativex[®], twice daily. Assessment was pre-treatment and at week one, two, and four during treatment. He completed the Yale Global Tic Severity Scale as a subjective measure, and was videoed at each stage. The videos were objectively rated by two assessors, blind to the stage of treatment, using the Original Rush Videotape Rating Scale.

Results: Both subjective and objective measures demonstrated marked improvement in the frequency and severity of motor and vocal tics post-treatment. There was good interrater reliability of results.

Conclusions: Our results support previous research suggesting that cannabinoids are a safe and effective treatment for TS and should be considered in treatment-resistant cases. Further studies are needed to substantiate our findings.

Sativex =
2,7mgTHC
:2,5mg CBD

PRIMEIROS RELATOS - 1988 E 1993

- Sandyk R, Awerbuch G (1988):
- Três casos (15, 36 e 39 anos) que relatam: Cannabis fumada
- melhora de tiques, distúrbios de comportamento e ansiedade

HEMMING M, YELLOWLEES PM:
Effective treatment of Tourette's syndrome
with marijuana. *J. Psychopharmacol.* (1993)
7(4):389-391.

Cannabis fumada o deixou
sem tiques

[Nicotine and **cannabinoids** as adjuncts to neuroleptics in the treatment of **Tourette syndrome** and other motor disorders.](#)

Moss DE, Manderscheid PZ, Montgomery SP, Norman AB, Sanberg PR.

Life Sci. 1989;44(21):1521-5. Review.

PMID: 2567480

[\[Gilles de la **Tourette syndrome**. Effect of nicotine, alcohol and marihuana on clinical symptoms\].](#)

Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R.

Nervenarzt. 1997 Dec;68(12):985-9. German.

PMID: 9465342

[Similar articles](#)

1º. ESTUDO RETROSPECTIVO

- 1998- entrevistaram pacientes com Tourette que faziam uso de cannabis fumada
- 82% dos pacientes relataram:
 - melhora ou abolição dos tiques
 - Melhora de SOC
 - Melhora de sintomas premonitórios

[Cannabinoids: possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome.](#)

Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM.

Acta Psychiatr Scand. 1998 Dec;98(6):502-6.

Gilles de la Tourette-Syndrom

Einfluß von Nikotin, Alkohol und Marihuana auf die klinische Symptomatik

Kirsten R. Müller-Vahl · H. Kolbe · R. Dengler · Nervenarzt
Medizinische Hochschule Hannover 1997 · 68:985–989 © Springer-Verlag 1997

Survey de **47** **pacientes** com **ST**
entrevistados a respeito do **uso de**
nicotina, álcool e maconha

De **28%** dos que fumavam **nicotina,**
7% referiam **redução dos tiques,**

Grande melhora tiques ao fumar
maconha = 85% dos casos.

Cannabinoids: possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome

Em 1998, repetiram o estudo **com 64**
indivíduos de 15 a 64 anos

17 referiam uso prévio de maconha,

82% dos casos referiu:

- **redução ou remissão dos tiques**
- **↓ SOC,**
- **↓ sintomas de TDAH**
- **↓ Fenômenos sensoriais**

Duração de 3h a 1 dia após fumar
maconha

Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey

Leonie M. Milosev,¹ Nikolas Psathakis,¹ Natalia Szejko,^{2,3} Ewgeni Jakubovski,¹ and Kirsten R. Müller-Vahl^{1,*}

Cannabis and Cannabinoid Research
Volume 4, Number 4, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2018.0050

Análise de prontuários n=98 pacientes com ST que utilizavam *Cannabis* de alguma forma para o tratamento de seus tiques e de outros sintomas e comorbidades.

- **26% dos pacientes haviam conseguido uma licença** do Instituto Federal Alemão para Drogas e Aparelhos Médicos (BfArM) para se automedicarem com a planta.
- **77% dos pacientes relatavam já ter usado “maconha de rua” (*street Cannabis*) para os tiques;**
- **37% nabiximois;**
- **37% dronabinol; e**
- **22% *Cannabis* medicinal.**
- **51% mais de um tipo de apresentação**

38 pacientes opinaram sobre qual apresentação funcionou melhor para o tratamento.

- **66% achava que a *Cannabis* medicinal era a melhor forma de utilização para seu tratamento;**
- **18% dronabinol,**
- **11% nabiximois e**
- **5% maconha de rua.**

Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey

Leonie M. Milosev,¹ Nikolas Psathakis,¹ Natalia Szejko,^{2,3} Ewgeni Jakubovski,¹ and Kirsten R. Müller-Vahl^{1,*}

Cannabis and Cannabinoid Research
Volume 4, Number 4, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2018.0050

81% dos pacientes relataram:

- uma **melhora média de 60% nos tiques.**
- melhora da **inquietude**
- **humor basal,**
- **↓ oscilações súbitas de humor para irritabilidade**

A maior parte dos pacientes também relatou:

- **melhora de SOC/TOC,**
- **TDAH**
- **↓ transtornos do sono**
- melhora da **qualidade de vida.**
- **↓ fenômenos sensoriais**
- **↑ controle sobre os tiques.**
- **A Cannabis na íntegra foi mais efetiva e mais bem tolerada > nabiximolis e dronabinol (provavelmente pelo efeito *entourage*).**
- O efeito **parece persistir em longo prazo,** uma vez que os pacientes continuam a utilizar durante anos

Combined Treatment of Tourette Syndrome with Δ^9 -THC and Dopamine Receptor Antagonists

Kirsten R. Müller-Vahl
Udo Schneider
Hinderk M. Emrich



- Estudo de caso: Mulher de 24 anos com Tourette grave que não respondia ou não tolerava tratamento convencional
- Participou no estudo de 6 semanas com melhora.
- Abrindo o cego, tinha usado 10mg de THC (dronabinol). Convênio se recusa a pagar a medicação.
- Elaboram um projeto – THC 10mg + amisulprida 1200 mg x THC sozinho x amisulprida sozinho.
- Risperidona – risp + THC- amisul+THC- amisul- amisul + THC

EVENTOS ADVERSOS

Table 2 Adverse events after Δ^9 -THC treatment in 5 patients are summarized. In addition, the particular dosages of Δ^9 -THC are given and whether patients had prior use of marijuana.

<i>Patient no</i>	<i>Dosage [mg Δ^9-THC]</i>	<i>Adverse events</i>	<i>Prior use of cannabis sativa</i>
1	10	headache, nausea	occasionally (for the last time 2 weeks ago)
2	7.5	dizziness, hot flush	occasionally (for the last time 3 years ago)
3	7.5	dizziness, anxiety, tremble, sensitivity to noise and light, dry mouth, ataxia	No
4	5	tiredness, poor powers of concentration	No
6	5	tiredness, cheerfulness	No

Oral $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol Improved Refractory Gilles de la Tourette Syndrome in an Adolescent by Increasing Intracortical Inhibition

(J Clin Psychopharmacol 2010;30: 190–192)

THC 10mg + risperidona
3mg/dia + aripiprazol
30mg/dia + EMT

Objective: To describe the clinical course of the $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) treatment of a boy with Gilles de la Tourette Syndrome (TS) and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in relation to $\Delta 9$ -THC plasma levels and intracortical inhibition measured by transcranial magnetic stimulation.

Methods: The clinical course and pharmacological and neurophysiological measures are reported in a 15-year-old boy with treatment refractory TS plus ADHD leading to severe physical and psychosocial impairment.

Results: Administration of $\Delta 9$ -THC improved tics considerably without adverse effects, allowing parallel stimulant treatment of comorbid ADHD. Along with the $\Delta 9$ -THC treatment, intracortical inhibition was increased, reflected in the enhanced short-interval intracortical inhibition and the prolongation of the cortical silent period.

Conclusions: Our observation suggests that $\Delta 9$ -THC might be a successful alternative in patients with severe TS refractory to classic treatment. Particularly in the case of stimulant-induced exacerbation of tics, $\Delta 9$ -THC might enable successful treatment of comorbid ADHD. The enhancement of intracortical inhibition might be mediated by modulating release of several neurotransmitters including dopamine and γ -aminobutyric acid. Further studies are needed to substantiate our findings.

Key Words: Tourette syndrome, attention-deficit/hyperactivity disorder, transcranial magnetic stimulation, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol

(J Clin Psychopharmacol 2010;30: 190–192)

Treatment of Tourette's Syndrome with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): A Randomized Crossover Trial

K. R. Müller-Vahl¹
U. Schneider¹
A. Koblenz¹
M. Jöbges²
H. Kolbe²
T. Daldrup³
H. M. Emrich¹

- RCT, duplo-cego, crossover de dose única
- N=12 adultos com ST (18 a 66 anos) com **dronabinol** versus **placebo dose única**, separados por 4 semanas de **Wash-out**
- Doses de 5 a 10 mg - de acordo com gênero e peso
- **Melhoras clínicas** (apresentadas a seguir) tiveram **associação positiva** com dosagens plasmáticas de **THC, 11-OH-THC e 11-COOH-THC**

Treatment of Tourette's Syndrome with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): A Randomized Crossover Trial

K. R. Müller-Vahl¹
U. Schneider¹
A. Koblenz¹
M. Jöbges²
H. Kolbe²
T. Daldrup³
H. M. Emrich¹



ESCALAS APLICADAS POR AVALIADOR:

1. YGTSS (padrão-ouro):

- VT – $p=.093$

2. Shapiro's TS Severity Scale (STSS):

- sem diferença entre os grupos

3. TS Global Scale (TSGS):

- CMT – $p=.02$
- MT – $p=.07$
- SVT – $p=.09$
- VT – $p=.09$

ESCALA DE AUTORRELATO:

4. TS Symptom List (TSSL):

- Total – $p=.02$
- SMT – $p=.03$
- CMT – $p=.02$
- MT – $p=.03$
- CVT – $p=.04$
- Impulsividade – $p=.09$
- ADHD – $p=.09$
- OCB – $p=.04$

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) is Effective in the Treatment of Tics in Tourette Syndrome: a 6-Week Randomized Trial

Kirsten R. Müller-Vahl, M.D.; Udo Schneider, M.D.;
Heidrun Prevedel; Karen Theloe; Hans Kolbe, M.D.;
Thomas Daldrup, M.D.; and Hinderk M. Emrich, M.D.

J Clin Psychiatry 64:0, Month 2003

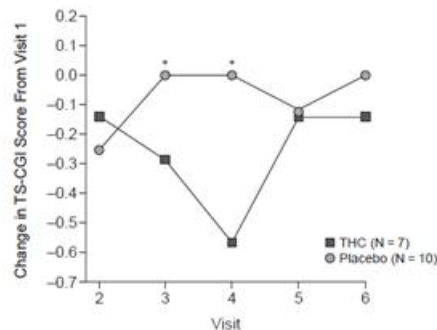
- **RCT duplo-cego dronabinol vs placebo, grupos paralelos por 4 semanas (1 a 4)**
 - 1 avaliação (5) 1 sem após pararem a intervenção
 - 1 avaliação (6) 5 sem após pararem a intervenção
- **24 adultos com ST não medicados ou medicação estável por mais de 1 ano**
 - **7 pacientes abandonaram:**
 - 1 por eventos adversos leves (tontura e fadiga) □ reduziu o dronabinol para 2,5 mg/d - dosagem de THC e metabólitos alta – metabolizador lento?
 - 1 por eventos adversos (ansiedade, inquietude)
 - 1 excluído por continuar maconha fumada
 - 4 autores não explicam a razão.
- **Dronabinol 2,5 mg □ aumentado 2,5 mg a cada 4 dias até 10 mg ou máxima dose tolerada**
- **A maioria (n=17) nunca haviam experimentado maconha**

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) is Effective in the Treatment of Tics in Tourette Syndrome: a 6-Week Randomized Trial

Kirsten R. Müller-Vahl, M.D.; Udo Schneider, M.D.; Heidrun Prevedel; Karen Theloe; Hans Kolbe, M.D.; Thomas Daldrup, M.D.; and Hinderk M. Emrich, M.D.

J Clin Psychiatry 64:0, Month 2003

Figure 1. Changes in TS-CGI Scores From Visit 1 to Visits 2–6 in Patients Treated With THC Compared With Placebo^a

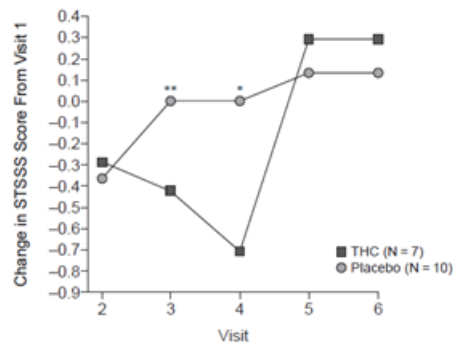


^aVisit 1 = baseline, visit 2 = treatment day 9, visit 3 = treatment days 20–22, visit 4 = treatment days 30–31, visit 5 = 1 day after medication stopped, visit 6 = 5 weeks after medication stopped. ANOVA: $p = .079$.

* $p < .05$.

Abbreviations: THC = tetrahydrocannabinol, TS-CGI = Tourette's Syndrome Clinical Global Impressions scale.

Figure 2. Changes in STSSS Scores From Visit 1 to Visits 2–6 in Patients Treated With THC Compared With Placebo^a



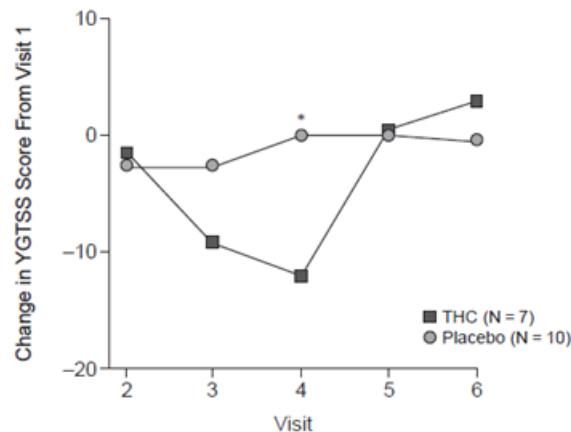
^aVisit 1 = baseline, visit 2 = treatment day 9, visit 3 = treatment days 20–22, visit 4 = treatment days 30–31, visit 5 = 1 day after medication stopped, visit 6 = 5 weeks after medication stopped.

* $p < .05$.

** $p < .10$.

Abbreviations: STSSS = Shapiro Tourette-Syndrome Severity Scale, THC = tetrahydrocannabinol.

Figure 3. Changes in YGTSS Score From Visit 1 to Visits 2–6 in Patients Treated With THC Compared With Placebo^a



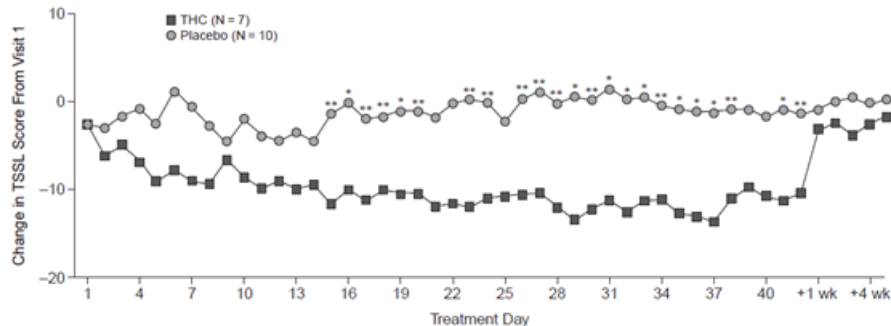
^aVisit 1 = baseline, visit 2 = treatment day 9, visit 3 = treatment days 20–22, visit 4 = treatment days 30–31, visit 5 = 1 day after medication stopped, visit 6 = 5 weeks after medication stopped. ANOVA: $p = .077$.

* $p < .10$.

Abbreviations: THC = tetrahydrocannabinol, YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale.

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) is Effective in the Treatment of Tics in Tourette Syndrome: a 6-Week Randomized Trial

Figure 4. Changes in TSSL (tic rating) Scores From Visit 1 (baseline) to Treatment Days 1–42 and 1–5 Weeks After Stopping Treatment With THC or Placebo*



*ANOVA: $p = .037$.

** $p < .05$.

*** $p < .01$.

Abbreviations: THC = tetrahydrocannabinol, TSSL = Tourette Syndrome Symptom List.

Visita 1 – baseline (sem intervenção)

Visita 2 – dia 9 – dose de 7,5 mg

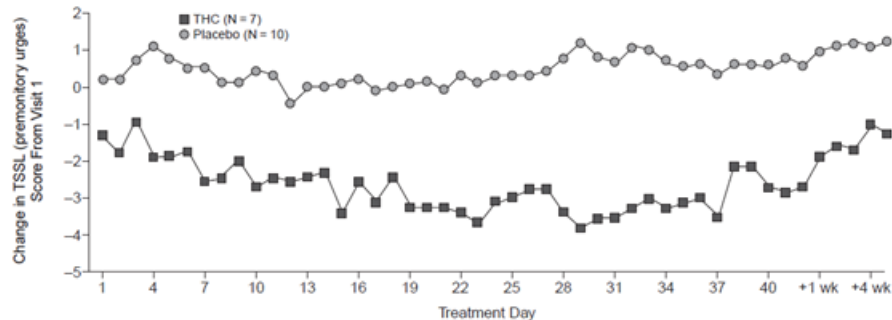
Visita 3 – dia 21 – dose de 10 mg

Visita 4 – dia 30 – dose de 10 mg

Visita 5 – 2 dias após retirada

Visita 6 – 5-6 semanas após retirada

Figure 5. Changes in TSSL (premonitory urges rating) Scores From Visit 1 (baseline) to Treatment Days 1–42 and 1–5 Weeks After Stopping Treatment With THC or Placebo



Abbreviations: THC = tetrahydrocannabinol, TSSL = Tourette Syndrome Symptom List.

A Double-Blind, Randomized, Controlled Crossover Trial of Cannabis in Adults with Tourette Syndrome

Elia Abi-Jaoude,^{1,2,*†} Tracy Bhikram,^{2,†} Ferdous Parveen,² Jody Levenbach,² Myriam Lafreniere-Roula,² and Paul Sandor^{2,3}

Cannabis and Cannabinoid Research
Volume X, Number X, 2022
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2022.0091

- RCT piloto, crossover, duplo-cego 3 produtos vaporizados de Cannabis (0,25 gramas) x placebo – dose única – Wash-out de 2 semanas - cruzamento
- N=12 adultos com ST > 16 YGTSS
- (1) THC 10%
- (2) THC/CBD 9%/9%,
- (3) CBD 13%
- (4) placebo (THC < 0,3%, CBD < 0,3%)
- Sintomas foram avaliados e amostras de sangue foram colhidas após 30 min, 1 h, 2 h, 3 h e 5 h da administração.
- Os produtos foram moídos em pó e vaporizados a 190 graus com o *Volcano Medic Vaporizer* (Storz & Bickel GMBH & Co. KG).

A Double-Blind, Randomized, Controlled Crossover Trial of Cannabis in Adults with Tourette Syndrome

Elia Abi-Jaoude,^{1,2,*†} Tracy Bhikram,^{2,†} Ferdous Parveen,² Jody Levenbach,² Myriam Lafreniere-Roula,² and Paul Sandor^{2,3}

Cannabis and Cannabinoid Research
Volume X, Number X, 2022
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2022.0091

Houve 3 abandonos:

- **1 por efeitos adversos** (síncope/convulsão com CBD/THC 9%/9%)
- 1 por fobia de coletar sangue
- 1 por conflito de agendas.

Nenhum produto foi superior ao placebo em relação à melhora nos tiques,

THC puro e 1:1 mais eficazes que CBD/placebo:

- **sintomas premonitórios**
- **sofrimento subjetivo.**
- **“melhor” ou “muito melhor”**

- **CBD = placebo**

Níveis plasmáticos de THC, o OH-THC e o COOH-THC:

- redução de tiques
- sintomas premonitórios
- sofrimento subjetivo

THC puro – mais eventos adversos:

- sedação (n=5)
- efeitos psicomotores (n=4)
- tontura (n=3)
- queimação na garganta (n=4)
- boca seca (n=2)
- sensação de frio (n=1)
- “barato” (n=1)

CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIIb superiority study

Ensaio multicêntrico, randomizados (2:1), duplo-cego, controlado com placebo de fase IIIb

N=97 Nabiximols x placebo para Tourette e transtornos de tique crônico (CTD) por 9 sem.

- No grupo N (n=64), houve 16 abandonos □ 5 por efeitos colaterais não graves.
- No grupo P (n=33), houve 9 abandonos □ 1 por efeito colateral.

Os pacientes podiam utilizar quantos *puffs* achassem conveniente por dia.

Kirsten R. Müller-Vahl^a, Anna Pisarenko^a, Natalia Szejko^{b,c}, Martina Haas^a, Carolin Fremer^a, Ewgeni Jakubovski^a, Richard Musil^d, Alexander Münchau^e, Irene Neuner^{f,g,h}, Daniel Huysⁱ, Ludger Tebartz van Elst^b, Christoph Schröder^j, Rieke Ringlstetter^m, Armin Koch^m, Eva Beate Jenz^m, Anika Großhennig^{m,n}

Psychiatry Research 323 (2023) 115135

Taxa de resposta (>25% dos tiques):

Primary endpoint analyses.

	Nabiximols	Placebo	RD [95% CI]	p-value
ITT, n	64	33		
25%-responder crit.	14 (21.9%)	3 (9.1%)	-0.13 [-0.28; 0.01]	0.07
30%-responder crit.	8 (12.5%)	1 (3.0%)	-0.10 [-0.19; 0.0022]	0.06

Homens e indivíduos mais graves melhoraram mais dos tiques


Não houve diferença entre os grupos:

- saúde geral
- comorbidades, incluindo TDAH e TOC
- Depressão
- Ansiedade
- ataques de raiva
- problemas de sono
- Impulsividade
- Fenômenos sensoriais

Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled Study

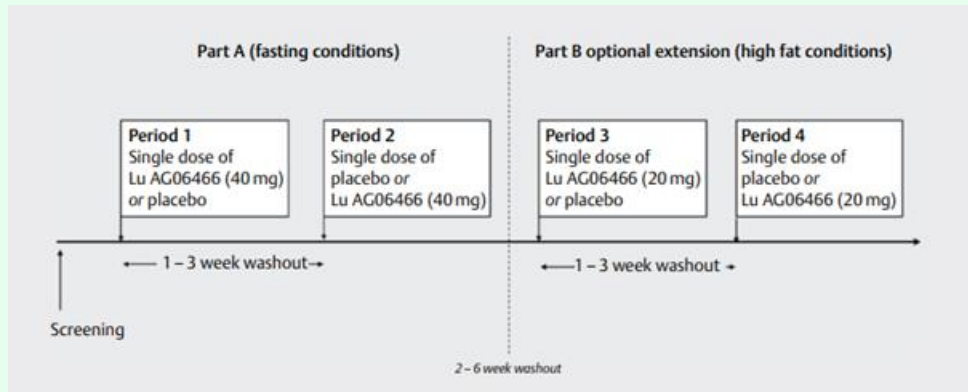
Pharmacopsychiatry 2022; 55: 148–156 | © 2021. The Author(s)

Authors

Kirsten R. Müller-Vahl¹ , Carolin Fremer¹, Chan Beals², Jelena Ivkovic³, Henrik Loft³, Christoph Schindler⁴

- RCT fase 1b, cross-over, n=20 pacientes com ST medicados TAU

Lu AG06466 (40 mg) - Dose única em jejum ou placebo




► **Table 3** Adverse events (AE) during Part A of the study.

	Number of patients (%)		
	Placebo (N = 19)	40 mg Lu AG06466 (N = 20)	Overall (N = 20)
Any AEs	8 (42.1%)	13 (65.0%)	15 (75.0%)
AEs (Preferred term) reported in >2 patients			
Dizziness	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)
Headache	2 (10.5%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)
Somnolence	1 (5.3%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)
Fatigue	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (20.0%)

Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled Study

Pharmacopsychiatry 2022; 55: 148–156 | © 2021. The Author(s)

Authors



Kirsten R. Müller-Vahl¹ , Carolin Fremer¹, Chan Beals², Jelena Ivkovic³, Henrik Loft³, Christoph Schindler⁴

► **Table 2** Effects of a single dose of Lu AG06466 (40 mg) on tics and premonitory urges during Part A of the study (periods 1 and 2).

Outcome		Placebo-adjusted change from baseline			Time weighted analysis (MMRM)	
		Time period post-dose (t-test)				
		4 h	8 h	12 h		
MRVS		-1.1 [-3.0, 0.9]	-1.4 [-3.9, 1.1]	N/A	-0.7 [-2.0, 0.5]	
YGSS	TTS	-2.0 [-4.3, 0.3]	-3.0 [-5.4, -0.6] *	N/A	-1.1 [-2.7, 0.5]	
	MTS	-1.5 [-2.8, -0.3] *	-1.3 [-2.3, -0.2]			
	VTS	-0.5 [-1.9, 0.9]	-1.4 [-3.1, 0.3]			
	GS	-5.7 [-11.9, 0.5]	-5.8 [-12.7, 1.1]			
ATQ	Frequency	MT	-2.9 [-7.0, 1.3]	-5.1 [-9.0, -1.1] *	-3.5 [-6.4, -0.6]	-1.7 [-4.0, 0.6]
		VT	-1.4 [-3.4, 0.5]	-1.6 [-3.2, 0.0]	1.1 [-2.2, 0.1]	-0.1 [-1.1, 0.8]
		Total	-4.3 [-10.0, 1.4]	-6.6 [-11.8, 1.5] *	-4.6 [-8.0, 1.2] *	-2.6 [-5.4, 0.3]
	Intensity	MT	-4.6 [-7.4, -1.8] *	-4.5 [-7.1, -2.0] *	-3.4 [-5.0, -1.7] *	-3.0 [-4.3, -1.6] *
		VT	-1.4 [-2.4, -0.3] *	-1.1 [-2.1, 0.0]	-1.0 [-2.0, 0.0]	-0.7 [-1.1, -0.3] *
		Total	-5.9 [-9.5, -2.4] *	-5.6 [-8.9, -2.3] *	-4.4 [-6.7, -2.0] *	-4.2 [-5.7, -2.6] *
PUTS		-1.9 [-3.4, -0.4] *	-0.7 [-2.1, 0.6]	-1.3 [-2.2, -0.4] *	-0.8 [-1.5, 0.0]	

All post-dose measurements were analyzed by mixed model repeated measures (MMRM) and summarized by time-weighted average (TWA). * Statistical significance was declared by a one-sided p-value ≤ 0.05 . ATQ: Adult Tic Questionnaire; GS: Global Score; MT: Motor Tics; MTS: Motor Tic Score; MRVS: Modified Rush Video Scale; PUTS: Premonitory Urge for Tic Scale; TS: Tourette Syndrome; TTS: Total Tic Score; VT: Vocal Tics; VTS: Vocal Tic Score; YGSS: Yale Global Tic Severity Scale.

Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A 12-Week, Randomized, Controlled Study

Kirsten R. Müller-Vahl, MD,^{1*}  Carolin Fremer, MSc,¹
Chan Beals, MD,² Jelena Ivkovic, MD,³ Henrik Loft, MSc, PhD,³
and Christoph Schindler, MD⁴ 

- RCT com Lu AG06466 (inibidor da MAGL), duplo-cego, grupos paralelos
- N=49 pacientes com ST ao longo de 12 semanas
- Não houve diferença entre os grupos:
 - melhora dos tiques
 - sintomas premonitórios
 - SOC
 - qualidade de vida.
 - Tendência à significância de melhora de sintomas TDAH

A Phase-2 Pilot Study of a Therapeutic Combination of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Palmitoylethanolamide for Adults With Tourette's Syndrome

Michael H. Bloch, M.D., M.S., Angeli Landeros-Weisenberger, M.D., Jessica A. Johnson, B.A., James F. Leckman, M.D., Ph.D.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2021; 33:328–336;
doi: 10.1176/appi.neuropsych.19080178

- **16 adultos com ST - estudo aberto de 12 semanas.**
- **Dronabinol** dose até 10 mg/dia + **PEA** 800 mg/dia (dose fixa)
- **20% redução dos tiques**
- **Efeitos colaterais frequentes, mas manejáveis com redução da dose do dronabinol e/ou a administração noturna dos canabinoides**
- **75% dos pacientes optaram por continuar o uso da medicação por mais 24 semanas por se sentirem satisfeitos com o resultado**

CONCLUSÃO

- A evidência é baixa sobre *Cannabis* medicinal □ eficácia em casos de Tourette – proveniente de estudos de caso e 2 ensaios positivos com dronabinol
- **Doses de THC entre 2,5mg a +/-30mg/dia**
- Mecanismos prováveis de ação:
 - Potencialização de antipsicótico
 - Modulando circuitos glutamatérgicos e gabaérgicos
 - Inibição de circuito dopaminérgico

PRÁTICA CLÍNICA

- Para crianças e adolescentes, deve-se pesar o **risco-benefício do THC**.
- Pode-se **iniciar com um óleo broad CBD/CBG ou um full de CBD (ou CBD/CBG), e se necessário, suplementar mais THC**.
- Para paciente com **ansiedade, epilepsia, TAB ou psicótico – risco-benefício**
- Para **adultos**, principalmente aqueles que já tiveram **experiência prévia não-negativa com maconha, pode-se iniciar com CBD (ou CBD/CBG) full e suplementar THC ou com óleo THC:CBD 1:1**.

PRÁTICA CLÍNICA – TOC, ST e TDAH

CRIANÇAS E ADOLESCENTES:

- **Só usar THC em casos graves e refratários**
- “Cobrir” com CBD (CBG) Full Spectrum
- Acrescentar se necessário com cuidado THC

ADULTOS ANSIOSOS:

- **Só usar THC em casos graves e refratários**
- “Cobrir” com CBD (CBG) Full Spectrum
- Acrescentar se necessário com cuidado THC

ADULTOS COM TOC, TOURETTE ou TDAH SEM ANSIEDADE:

- Óleo CBD(CBG) full spectrum podendo chegar até 1:1

CASO CLÍNICO

- Gabriel, atualmente com **17 anos**,
- Tiques desde os **6 anos de idade**, mas há cerca de 1 ano, está muito grave, **não consegue parar de fazer tique nem por 30 segundos, não consegue falar, muita sudorese e sente dores cervicais e abdominais, e não consegue focar a atenção.**
- Iniciou tratamento comigo em **JANEIRO/2021**
- Veio já com diagnóstico de **TOC e Tourette** – foi tentado PIMOZIDA até 4 mg, melhora de 20% - Pimozida sai do mercado brasileiro. Médica trocou por **ARIPRAZOL** até 15 mg + **FLUOXETINA** 40 mg – SEM NENHUMA MELHORA

- Estava **exausto**, ficava nervoso com os tiques e **se batia (dava tapas no rosto e na cabeça)**. Não parava de ter tiques nem dormindo. Prescrevi **CLONAZEPAM** até 2 mg/dia.
- Sofria **bullying** importante na escola, não conseguia ter amigos.
- Tinha também **obsessões de violência e sexuais** – balançava a cabeça para tirar os pensamentos da cabeça (compulsão *tic-like*). E **SOC de contaminação e limpeza**.
- Troquei o aripiprazol por **RISPERIDONA 2 mg** – melhora de 20% dos tiques, mas **aumento de PRL e ginecomastia**.
- Suspendi Risperidona, acrescentei **OLANZAPINA até 10 mg** e posteriormente **HALOPERIDOL 5 mg**. Necessitando tomar o **clonazepam 2 mg todo dia. Resposta 20%**.

Subi **Olanzapina até 30 mg e haloperidol até 10 mg – resposta de 30%** - tiques ainda muito intensos.

Abril de 2021 - uso compassivo de *Cannabis*, tendo sido explicados potenciais riscos e benefícios.

Iniciei óleo **Azul da Abrace** com melhora importante dos tiques **(80%)** com dose aproximada de **CBD:THC 25 mg/dia**. Conseguimos então **suspender a Olanzapina (paciente tinha ganho 8 kg)**.

Estava **ótimo (90%)** com **CBD:THC 25 mg/dia + haloperidol 10 mg/dia**. Conseguimos **retirar o clonazepam**.

- **JANEIRO/2022** – pegou uma **infecção streptocócica (impetigo)** e piorou muito novamente. Porém foi uma **piora temporária (45 dias)**.
- Em **ABRIL/2022**, já estava bem melhor (90%) – começou a dizer que estava ficando **sonolento**, tendo **psicoatividade** – a avó começou a vê-lo **rindo muito**. Tentei **dividir a dose em 3 tomadas**, mas efeitos colaterais se mantinham.
- **Acrescentei então CBD full até 75 mg/dia e baixei o óleo até 9,5 mg/dia**. Conseguimos **reduzir o haloperidol até 2 mg**.
- **ATUALMENTE com:**
 - Azul 9,5 mg/dia
 - CBD full 75 mg/dia
 - Haloperidol 2 mg/dia
 - Fluoxetina 40 mg

OBRIGADO!!!

@dreduardoperin
eaperin@gmail.com



PÓS-GRADUAÇÃO EM CANNABIS MEDICINAL

O maior programa de especialização
latu sensu de Medicina Endocanabinoide

- ✓ 100% online
- ✓ Reconhecido pelo MEC
- ✓ Professores renomados



CONBRACANN

2ª EDIÇÃO



+55 (11) 91122-0533



atendimento@eadplus.com.br

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO



Educação em Saúde