

Uso de extrato artesanal de *Cannabis* como alternativa no tratamento de tumor cerebral

Rubio JG, MD, PhD¹; Nappo SA, MD, PhD¹; Thame R² Nunes ELG, MD, PhD³;

1 – Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP

2 – Graduação em Educação física pela Universidade Paulista/UNIP

3 – Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP

Introdução: Os adenomas de hipófise caracterizados por expansões clonais de células adenohipofisárias podem ser classificados quanto à produção hormonal como os adenomas hipofisários funcionais (AHFs) e não funcionais (AHNFs), além do tamanho do mesmo, sendo eles os macroadenomas e microadenomas (ponto de corte de 1 cm) (BOXERMAN et al, 2010). Adenomas hipofisários não funcionais (AHNFs) são neoplasias hipofisárias benignas que não causam síndrome de hipersecreção hormonal, o que torna difícil seu diagnóstico. O quadro clínico pode ser completamente assintomático a causar disfunção hipotalâmica/hipofisária significativa e comprometimento do campo visual devido ao seu grande tamanho. Os exames de imagem, especialmente a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) se tornam essenciais para a elucidação da suspeita clínica desses tumores, uma vez que a falta de evidências clínicas resulta em atraso no diagnóstico inicial e, geralmente, são detectados quando grandes o suficiente para induzir efeitos de massa nas estruturas vizinhas. Dentre os efeitos provocados pelo crescimento do tumor devido à compressão dessas estruturas, os mais frequentes são alterações visuais (compressão do nervo óptico), cefaleia (compressão da duramáter), oftalmoplegias e hipopituitarismo (MELMED e JAMESON, 2013). Apesar de rara, a apoplexia hipofisária ocorre geralmente em macroadenomas e deve ser reconhecida e tratada adequadamente, pois pode, de fato, colocar a vida do paciente em risco (NTALI et al, 2016). Porém, além do diagnóstico de tumor cerebral, o paciente, geralmente, também desenvolve sintomas psiquiátricos como a depressão e baixa qualidade do sono, o que reduz a qualidade de vida do indivíduo (LEISTNER et al, 2015; VEGA-BEYHART et al., 2019). O fato do tratamento indicado como primeira opção ser cirúrgico (combinados ou não com radioterapia adjuvante e/ou terapia e, portanto, com riscos

graves de complicações à saúde) agrava o quadro de ansiedade entre outros transtornos psiquiátricos em pacientes como já citados acima (LOSA et al, 2008; PETRY et al, 2009; LEISTNER et al, 2015). Entretanto, tratamentos alternativos como o uso de canabinoides vem apresentando resultados satisfatórios em cuidados paliativos, com melhor manejo da dor, depressão, além de apresentarem atividades antitumorais (LIKAR e NAHLER, 2017). No presente relato de caso a paciente optou pelo tratamento alternativo com extrato artesanal de *Cannabis* à realizar intervenção cirúrgica, o que poderia gerar riscos de consequências graves à saúde. **Objetivo:** Descrever possíveis benefícios ou prejuízos decorrentes do uso de extrato artesanal de *Cannabis* em uma paciente diagnosticada com tumor cerebral de hipófise não funcional.

Características clínicas: Paciente do sexo feminino, 60 anos de idade, com diagnóstico de Menangioma e Tumor de Hipófise desde Janeiro de 2017 e sem histórico familiar do mesmo. Após a paciente sofrer uma queda e bater a cabeça contra o chão se realizou exames de imagem como a tomografia computadorizada e tomografia computadorizada por contraste, em que revelou a descoberta do tumor. A confirmação do diagnóstico veio através de outro exame de imagem, a Ressonância magnética, realizada a cada 6 meses, em que tal massa celular tumoral foi classificada como macroadenoma, medindo 1,0 x 0,8 x 0,8 cm. O único tratamento indicado ao caso foi intervenção cirúrgica com riscos graves de complicações à saúde, além de uso permanente de medicamentos hormonais. Estes possíveis riscos foram responsáveis pelo motivo da recusa da paciente em se submeter ao procedimento. Os sintomas clínicos foram comprometimento dos membros inferiores, dores no corpo e cefaleia, porém o diagnóstico de tumor cerebral e a falta de outras alternativas de tratamento menos invasivas provocou um impacto emocional importante na paciente. Desenvolveu-se também sintomas psiquiátricos como insônia, irritabilidade, tonturas e profundo sentimento de tristeza com diagnóstico de quadro de depressão o que agravou o quadro clínico da paciente. Nove meses após o diagnóstico e sem realizar nenhum procedimento cirúrgico ou qualquer tratamento referente ao tumor ou ao quadro emocional, a paciente deu início ao tratamento com extrato artesanal de *Cannabis*. No começo era ministrado duas gotas (de conta-gotas) desse extrato, via oral, ao dia, porém a dosagem foi sendo aumentada a cada 3 dias, sendo 1 gota a mais em cada período (matutino e noturno). O surgimento da sonolência, único efeito adverso percebido pela paciente foi o fator determinante para ela perceber a necessidade de ajuste da dosagem como limitar o aumento ou até mesmo diminuí-la. Atualmente a referida paciente toma, em média, 5 a 10 gotas de extrato em ambos os

períodos. Essa variação na dosagem depende de cada extrato produzido artesanalmente, pois a forma de produção artesanal não garante padrões de concentrações de canabinóide em todos os extratos produzidos. **Resultados:** Após 45 dias de uso do extrato de *Cannabis*, a paciente relatou melhoras significativas em relação aos sintomas percebidos por ela antes de iniciar tal tratamento, além de melhorar qualidade do sono, stress e humor. Entretanto, as crises de cefaleia ainda ocorrem, porém com menos frequência quando comparado ao período anterior ao tratamento com *Cannabis*. Referente ao tumor, não houve crescimento e nem diminuição da massa celular por 18 meses, resultados obtido através de exames de Ressonância magnética. Entretanto em agosto de 2018, observou-se regressão no tamanho do mesmo medindo 0,7 x 0,4 x 0,8 cm, classificado como microadenoma. **Discussão:** No presente relato de caso, a paciente apresentou melhora de sintomas clínicos desagradáveis como dores no corpo, comprometimento dos membros inferiores, cefaleia, tonturas, insônia, humor e quadro depressivo, além da redução da massa celular do tumor de hipófise não funcional após o uso do extrato artesanal de *Cannabis* e, segue esse quadro até os dias atuais. Estes resultados estão de acordo com estudos que vem mostrando o uso de *Cannabis* como um tratamento abrangente que afeta vários sintomas e consequentemente pode diminuir o uso de outros medicamentos prescritos (ABUHASIRA et al., 2018; BAR-LEV et al., 2018). Neste relato de caso, o uso do extrato de *Cannabis* era o único medicamento utilizado pela paciente, ou seja, nenhum outro tratamento estava sendo ministrado para tratar o tumor, dores, humor e quadro depressivo, o que torna possível atribuir ao uso de *Cannabis* a melhora do quadro clínico da paciente. Portanto, o relato corrobora resultados demonstrados por estudos com o uso de *Cannabis* referente a sua eficácia em dores neuropáticas, insônia, depressão, além de apresentarem características antitumorais (GARDNER, 2013; ABRAMS, 2016; MILANO, PADRICELLI and CAPASSO, 2017; ABUHASIRA et al., 2018; KENYON, LIU and DALGLEISH, 2018; VIGIL et al., 2018). No caso de diagnósticos de câncer, os pacientes desenvolvem múltiplos sintomas e, consequentemente, o uso de diferentes medicações, sendo este tratamento uma opção desejável, uma vez que é seguro e eficaz nesta população (AGGARWAL, 2013; ABUHASIRA et al., 2018). **Conclusão:** Considerando-se que nenhum outro tratamento estava sendo ministrado à paciente, sendo apenas utilizado o extrato artesanal de *Cannabis*, atribui-se a ela a melhora dos sintomas desagradáveis como dores no corpo, comprometimento dos membros inferiores, cefaleia, tonturas,

insônia, humor e quadro depressivo, além da redução da massa celular do tumor de hipófise não funcional.

Palavras-chave: Adenoma hipofisário não funcional; extrato de *Cannabis*; tratamento alternativo

REFERÊNCIAS

ABRAMS, D.I. (2016). Integrating cannabis into clinical cancer care. *Current Oncology*, 23(2).

ABUHASIRA, R.; BAR-LEV, S.L.; MECHOULAN, R. et al. (2018). Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, 49:44-50.

AGGARWAL, S.K. (2013). Cannabinergic pain medicine: A concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clinical Journal of Pain*, 29(2):162-171.

BAR-LEV, S.L.; MECHOULAN, R.; LEDERMAN, V. et al. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with câncer. *European Journal of Internal Medicine*, 49:37-43.

BOXERMAN, J.L.; ROGG, J.M.; DONAHUE, J.E. et al (2010). Preoperative MRI Evaluation of Pituitary Macroadenoma: Imaging Features Predictive of Successful Transsphenoidal Surgery. *American Journal of Roentgenology*, 195(3):720-728.

GARDNER, F. (2013). Doctors stress need to document anti-cancer effects of Cannabis 'oil'. O'Shaughnessy's. *The Journal of Cannabis in Clinical Practice*.

KENYON, J.; LIU, W. and DALGLEISH, A. (2018). Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Research*, 38:5831-5835.

LEISTNER, S.M.; KLOTSCH, J.; DIMOPOULOU, C. et al. (2015). Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*, 172:733–743

LIKAR, R. and NAHLER, G. (2017). Cannabis in supportive care of brain tumor patients. *Neuro-Oncology Practice* 4(3):151–160.

LOSA, M.; MORTINI, P.; BARZAGH, R. et al. (2008). Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenomas and analysis of the risk of tumor recurrence. *Journal of Neurosurgery* 108:525-532.

MELMED, S. and JAMESON, J.L. (2013). Distúrbios da adenohipófise e do hipotálamo. In: BRAUNWALD, E. et al. *MEDICINA INTERNA DE HARRISON*. 18ª edição. New York: Mc Graw-Hill, 339:2876- 2901.

MILANO, W.; PADRICELLI, U. and CAPASSO, A. (2017). Recent advances in reserach and therapeutic application of cannabinoids in câncer disease. Mental Health Unit District, Napoli Center, Italy. Pharmacy Hospital San Paolo, Napoli, Italy. Department of Pharmacy, University of Salerno, Fisciano, Italy.

NTALI, G.; CAPATINA, C.; FAZAL-SANDERSON, V. et al. (2016). Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. European Journal of Endocrinology, 174:137–145.

PETRY, C.; LEÃES, C.G.S.; PEREIRA-LIMA, J.F.S. et al. (2009). Oronasal complications in patients after transsphenoidal hypophyseal surgery. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 75(3): 345-349.

VEGA-BEYHART, A.; ENRIQUEZ-ESTRADA, V.M.; BELLO-CHAVOLLA, O.Y. et al. (2019). Quality of life is significantly impaired in both secretory and non-functioning pituitary adenomas. Clinical Endocrinology (Oxford), 90:457–467.

VIGIL, J.M.; STITH, S.S.; DIVIANT, J.P. et al. (2018). Effectiveness of Raw, Natural Medical Cannabis Flower for Treating Insomnia under Naturalistic Conditions. Medicines, 5:75.

AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO E DA HIPÓFISE

TÉCNICA DE EXAME:

As imagens de ressonância magnética foram obtidas nas sequências Sagital T1, Sagital FLAIR volumétrico, com reformação multiplanar, Axial T2, Axial difusão, Axial FLAIR, Axial susceptibilidade magnética (SWI), Axial T1 volumétrico pós-gadolínio com reformação multiplanar e Coronal T1 com supressão de gordura pós gadolínio. As imagens de ressonância magnética da hipófise foram obtidas através das sequências sagital T1, coronal T2, coronal T1 antes durante e após a infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético e sagital T1 pós-gadolínio.

OS SEGUINTES ASPECTOS FORAM OBSERVADOS:

Presença de formação nodular no aspecto lateral esquerdo da glândula hipofisária, com sinal intermediário em T1 e T2, exibindo área de marcado baixo sinal em T2 no seu interior (calcificação / hemossiderina) e que se impregna em menor proporção que o restante da glândula pelo meio de contraste paramagnético, medindo cerca de 1,0 x 0,8 x 0,8 cm nos seus maiores eixos (T x CC x AP), determinando concavidade do bordo superior desta glândula além de se manter em íntimo contato com a parede medial do seio cavernoso, sem sinais definitivos de invasão desta estrutura. Restante da glândula hipofisária com impregnação homogênea pelo meio de contraste paramagnético, sem evidência de nódulos.

Seios cavernosos simétricos.

Haste hipofisária desviada para direita, com espessura preservada.

Não há evidência de processo expansivo intraparenquimatoso, bem como de coleções líquidas extra-axiais acima ou abaixo do tentório.

O sistema ventricular é de topografia, morfologia e dimensões normais.

Intensidade de sinal normal das substâncias branca e cinzenta.

Fluxo habitual ao nível das grandes artérias dos sistemas vértbro-basilar e carotídeo, segundo o critério Spin-Echo.

Não evidenciamos qualquer sinal de restrição a difusão da água na sequência Echo-Planar.

Não evidenciamos desvio das estruturas da linha média.

Não há evidência de hemorragias intraparenquimatosas nos compartimentos supra e infratentorial.

Porções viabilizadas das cavidades aéreas paranasais com transparência habitual.

IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA:

Avaliação por ressonância magnética do encéfalo e da hipófise evidenciando:

Formação nodular no aspecto lateral esquerdo da glândula hipofisária, com as características e dimensões acima descritas, que pode corresponder a adenoma hipofisário, na escrita dependência de correlação clínico e laboratorial.



Dr. Victor Hugo Rocha Maraes - CRM104157 - SP

AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA HIPÓFISE

TÉCNICA DE EXAME:

As imagens de ressonância magnética foram obtidas nas sequências Sagital T1, Coronal T2, Coronal T1 antes, durante e após a infusão endovenosa dinâmica do agente paramagnético e Coronal e Sagital T1 pós-gadolínio.

Foi realizado também estudo comparativo com o exame prévio do dia 22/01/2018, deste serviço.

OS SEGUINTES ASPECTOS FORAM OBSERVADOS:

Houve redução nas dimensões da lesão hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, ocupando o aspecto lateral esquerdo da glândula hipofisária, com reabsorção da área de marcado hipossinal em T2 no seu interior (material hemático), que sofre captação algo heterogênea após a infusão intravenosa do agente de contraste paramagnético, medindo cerca de 0,7 x 0,4 x 0,8 cm nos seus maiores eixos (LL x CC x AP), sem abaulamento do contorno superior desta glândula ou desvio da haste hipofisária no presente estudo, sem sinais definitivos de invasão do seio cavernoso.

A haste hipofisária se encontra centrada no presente estudo e sofre impregnação homogênea pelo agente paramagnético em toda a extensão de seu parênquima.

Sistema supra-selar livre.

Seios cavernosos e cavaus de Meckel sem alterações.

Transparência habitual do seio esfenoidal.

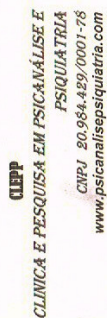
IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA:

Avaliação por ressonância magnética da hipófise para controle evolutivo de lesão no aspecto lateral esquerdo da glândula hipofisária evidenciando como fato novo em relação com o exame prévio do dia 22/01/2018 realizado neste serviço a redução nas dimensões desta lesão, que se apresenta hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, com reabsorção da área de marcado hipossinal em T2 no seu interior (material hemático), que sofre captação algo heterogênea após a infusão intravenosa do agente de contraste paramagnético, medindo cerca de 0,7 x 0,4 x 0,8 cm nos seus maiores eixos (LL x CC x AP) no presente estudo, cujas demais características foram acima descritas.

A evolução do presente caso sugere a possibilidade de adenoma hipofisário com sinais de apoplexia no diagnóstico diferencial como primeira hipótese. É de fundamental importância a correlação deste achado com os dados clínicos e laboratoriais.



Dr. Lázaro Luis Faria do Amaral - CRM-62567



Dra. Eliano Lima Guerra Nunes
Psiquiatra e Psicanalista CREMESP - 61456
Doutora pela Faculdade de Medicina USP

Av. Paulista 575 - conj. 1009 - Conjunto Ouro Branco
São Paulo - Cep 01311-940 - Tel: 32532902

RELATÓRIO MÉDICO

Relato que a Sra. [REDACTED], 60 anos, com diagnóstico de Menangioma e Tumor de Hipófise D32 e também Dor R52.1 e Depressão recorrente F33-CID 10.

Depressão recorrente F33 - CID 10.

Está em uso das seguintes medicações: Óleo artesanal oriundo da Planta Cannabis Sativa, 10 gotas ao dia. A mesma necessita de um óleo rico em vários canabinóides além dos mais conhecidos como CBD e THC e o mesmo não é possível ser obtido no Brasil ou por importação pois só há possibilidade de importação de óleo de CBD puro ou menos que 1%, além de não haver oferta de importação de óleo em outros países e apenas o Mervathy! que só contém CBD/THC na proporção 1:1.

Paciente ativamente teve regressão do tumor pela metade (vide anexo exames). Também melhor da tosse, dor na perna, equilíbrio e da qualidade do sono. Também teve melhora importante no quadro emocional pois se encontrava deprimido com sua situação clínica. A paciente decidiu não fazer nenhum procedimento com sua situação clínica. A paciente decidiu não fazer nenhum procedimento cirúrgico pois seu médico erigiu o alerta dos riscos e a mesma solicitou fazer tratamento alternativo inicialmente e entrar em cuidados paliativos.

A paciente já obteve a autorização da Anvisa para importação, porém não tem condições financeiras para arcar com vários tipos de óleo e os mesmos não oferecem a qualidade necessária, segundo a Dra. Virginia Martins Carvalho.

Declaro que orientei o paciente e os familiares sobre os potenciais riscos e benefícios do medicamento, em uso contínuo e orientei a continuar com o tratamento pelo importante melhora, especialmente a redução do tumor e a melhora da qualidade de vida, com melhora do humor.

Data: 25/02/2019

À disposição para esclarecimentos, 7

De acordo:

Eliane L.C. Nunes
Rua Santa Theres
605 - Jd. Santa Theres - S.
Bela Vista - Belo Horizonte - MG - 31290-000
Tel.: (31) 3253-2202
A/R Comunicaçoes e Marketing