



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

Scuola di  
Scienze della Salute Umana

Corso di Laurea in  
Infermeristica

## **Sviluppo e somministrazione di un questionario sull'uso di derivati della cannabis nella terapia del dolore**

## **Development and distribution of a questionnaire on the use of cannabis derivatives in the treatment of pain**

### **Relatore**

Prof. Maria Grazia Giovannini

### **Candidato**

Michele Corsetti

**Anno Accademico 2016/2017**



## **Ringraziamenti**

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione della Tesi con suggerimenti, critiche ed osservazioni.

Ringrazio innanzitutto la mio relatrice, professoressa Maria Grazia Giovannini; senza il suo supporto e la sua guida questa tesi non esisterebbe.

Proseguo ringraziando il personale infermieristico che mi ha seguito nei miei tirocini aiutandomi a crescere professionalmente.

Vorrei infine ringraziare le persone a me più care: la mia famiglia, i miei parenti e in particolare mia zia Eloisa, i miei amici.

Tutte le persone citate in questa pagina hanno svolto un ruolo fondamentale nella stesura della tesi, ma desidero precisare che ogni errore o imprecisione è imputabile soltanto a me.



# INDICE

<b>1. Introduzione</b> .....	<b>7</b>
1.1. Cannabis e Cannabinoidi.....	9
1.2. Studi sperimentali preclinici .....	12
1.3. Effetti antitumorali .....	13
1.4. Effetti antiemetici .....	15
1.5. Stimolazione dell'appetito .....	15
1.6. Analgesia .....	15
1.7. Ansia e sonno .....	16
1.8. Cannabis per uso farmacologico .....	16
1.9. Rischio di cancro .....	17
1.10 Trattamento del cancro .....	18
1.11 Effetto antiemetico .....	19
1.12 Effetto oressizzante .....	20
1.13 Analgesia .....	21
1.14 Ansia e sonno .....	23
1.15 Effetti collaterali.....	26
<b>2. Ruolo dell'infermiere nella terapia del dolore</b> .....	<b>27</b>
2.1 Dolore .....	29
2.2 Codice deontologico .....	31
2.3 Cannabis: una opzione terapeutica ora utilizzabile. La Normativa .....	32
<b>3. Scopo della ricerca</b> .....	<b>33</b>
<b>4. Materiali e metodi</b> .....	<b>37</b>
4.1 Strutture scelte per la somministrazione del questionario .....	39
4.2 Gestione dell'indagine.....	39
4.3 Aspetti etici.....	40
4.4 Questionario (Appendice 1) .....	41
4.5 Dalla prescrizione alla preparazione .....	58
4.6 Assunzione e conservazione della preparazione.....	59
4.7 Analisi statistica .....	61

<b>5. Risultati</b> .....	<b>63</b>
5.1 L'utilizzo dei farmaci cannabinoidi.....	65
5.2 Valutazione post trattamento e variazione delle condizioni.....	70
5.3 Indagine alimentare .....	74
5.4 Sicurezza ed efficacia dei prodotti a base di canapa .....	81
<b>6. Discussione e Conclusioni</b> .....	<b>83</b>
<b>7. Bibliografia</b> .....	<b>89</b>

## **1. Introduzione**



## 1.1. Cannabis e Cannabinoidi

La Cannabis ha origini in Asia centrale, ma è oggi conosciuta in tutto il mondo. La pianta *Cannabis sativa* produce una resina contenente composti psicoattivi chiamati cannabinoidi, oltre ad altri composti presenti nelle piante, come terpeni e flavonoidi. I cannabinoidi sono un gruppo di composti terpenofenolici contenenti 21 atomi di carbonio prodotti esclusivamente da specie Cannabis (ad esempio, *Cannabis sativa Indica*).

Questi composti di origine vegetale possono essere indicati come fitocannabinoidi. Il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è l'ingrediente psicoattivo principale; altri composti noti con attività biologica sono:

- Cannabinolo
- cannabidiolo (CBD)
- cannabicromene
- cannabigerolo
- tetraidrocannabivarina
- delta-9-Tetraidrocannabinolo (delta-9-THC)

Il CBD si pensa che abbia un effetto analgesico significativo, anti-infiammatorio, e un'attività ansiolitica senza l'effetto psicoattivo piuttosto elevato del delta-9-THC. La più alta concentrazione di cannabinoidi si trova nei fiori femminili della pianta (Adams and Martin, 1996).

Anche se esistono pochi studi rilevanti di modelli di pratica clinica, i medici dei pazienti malati di cancro, negli Stati Uniti, raccomandano la cannabis medicinale prevalentemente per la gestione dei sintomi (Doblin and Kleiman, 1991). Un numero crescente di pazienti pediatrici sono alla ricerca di sollievo dai sintomi attraverso la cannabis o il trattamento con cannabinoidi, anche se gli studi sono attualmente limitati (Sallan et al., 1980). Tuttavia *l'American Academy of Pediatrics* non approva l'uso della cannabis e dei cannabinoidi a causa delle preoccupazioni circa lo sviluppo del cervello. I potenziali benefici della cannabis medicinale per le persone che convivono con il cancro includono:

- effetti antiemetici
- stimolazione dell'appetito
- sollievo dal dolore
- miglioramento della qualità sonno.

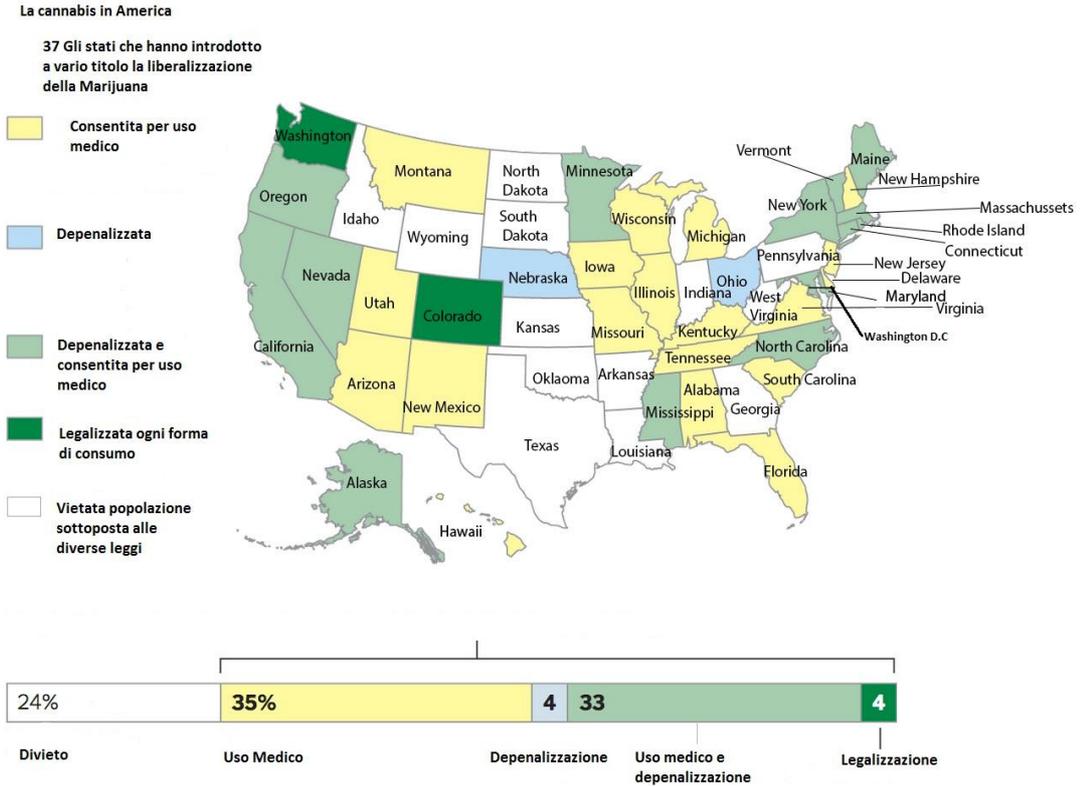
La *Cannabis sativa* è una delle più antiche piante coltivate al mondo. Nonostante le prime documentazioni scritte di uso umano della cannabis siano datate dal VI secolo a.c esistono prove che suggeriscono che il suo uso in Europa e Asia cominciò nel primo Olocene. Molti praticanti del XIX secolo attribuivano proprietà medicinali alla cannabis dopo che la sostanza iniziò a circolare in Europa durante un periodo di espansione coloniale in Africa e in Asia. Ad esempio, nel XIX secolo William B. O'Shaughnessy, un medico irlandese, che lavora presso l'ospedale e college medico di Calcutta, introdusse per prima la cannabis (*canapa indiana*) nella medicina occidentale come trattamento per il tetano e altre malattie convulsive

(O'Shaughnessy, 1840). Approssimativamente nello stesso periodo, il fisico francese Jean-Jacques Moreau de Tours sperimentò l'uso della preparazione della cannabis come trattamento per disturbi mentali (Moreau de Tours, 1845). Poco dopo, nel 1851, la cannabis fu inserita nella terza edizione della Farmacopea degli Stati Uniti (USP). Successivamente revisioni del USP descrivono nei dettagli come preparare estratti e tinture di fiori di cannabis essiccata da utilizzare come analgesico, ipnotico, e anticonvulsivante (Russo, 2007; Stati Uniti Farmacopea Convention, 1916).

Il suo utilizzo fu promosso per il suo effetto analgesico, sedativo, anti-infiammatorio, antispasmodico, e per i suoi effetti anticonvulsivanti.

Nel 1937, il Dipartimento del Tesoro degli Stati Uniti introdusse il "Tax Act marijuana". Questa legge ha imposto una tassa di \$ 1 per l'uso medico della cannabis e \$ 100 per l'uso non medico. I medici negli Stati Uniti sono stati i principali oppositori della legge. L'American Medical Association (AMA) si è opposta alla legge, perché i medici erano tenuti a pagare una tassa speciale per la prescrizione di cannabis, utilizzando moduli d'ordine speciali per procurarselo, e tenere un registro specifico relativo al suo uso professionale. Inoltre, l'AMA riteneva che mancasse la prova oggettiva che la cannabis era dannosa e che il passaggio della legge impedisse ulteriori ricerche sull'uso terapeutico dei derivati della cannabis (Schaffer Library of Drug Policy, 1937). Nel 1942 la Cannabis fu eliminata dall'uso medico negli Stati Uniti a causa delle preoccupazioni persistenti circa la sua potenzialità nel recare danni (Joy eds., 1999).

Nel 1951 il Congresso approvò la legge Boggs, che per la prima volta incluse la Cannabis come stupefacente. Nel 1970, con il passaggio del "Controlled Substances Act", la marijuana è stata classificata dal Congresso come una droga di Tabella I (un farmaco con un alto potenziale di abuso, e nessun uso medico attualmente accettato). Quindi i farmaci in Tabella I sono distinti come privi di uso medicinale attualmente accettati negli Stati Uniti.



**Figura 1:** Distribuzione della Cannabis in America

Nonostante la presenza in **Figura 1** la cannabis è distribuita dal governo degli Stati Uniti per i pazienti, caso per caso, nell’ambito del programma “Compassionate Use Investigational New Drug” stabilito nel 1978. La distribuzione di cannabis attraverso questo programma fu interrotta nel 1992 (Abel, 2016). Anche se la legge federale proibisce l’uso di cannabis, la **Figura 1** mostra gli stati e territori che hanno legalizzato l’uso di cannabis per scopi medici. Gli stati supplementari che hanno legalizzato solo un ingrediente della cannabis, come il cannabidiolo (CBD), non sono inclusi nella mappa.

Fino ad oggi, 28 Stati e il “District of Columbia” hanno legalizzato la cannabis per il trattamento di condizioni mediche (NCSL, 2016).

Il principale costituente psicoattivo della cannabis è stato identificato come il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Nel 1986, un isomero sintetico delta-9-THC in olio di sesamo è stato concesso in licenza e approvato per il trattamento di nausea e vomito associato a chemioterapia con il nome generico di Dronabinol. Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e Proclorperazina (Compazine) sono risultati essere ugualmente efficaci nel ridurre nausea e vomito associati alla chemioterapia in una vasta gamma di regimi chemioterapici e tipi di tumore.

Gli studi clinici hanno stabilito che il Dronabinol è stato efficace come o meglio di altri agenti antiemetici disponibili al momento (Sallan SE Zinberg, 1975). Alla fine degli anni 80 Dronabinol fu studiato anche per la sua capacità di stimolare l’aumento di peso nei pazienti affetti da AIDS. Le indicazioni sono state quindi ampliate per includere il trattamento dell’anoressia associata ad

infezione da virus dell'immunodeficienza umana nel 1992. Risultati di studi clinici non mostrarono un aumento di peso statisticamente significativo, anche se i pazienti riferivano un miglioramento dell'appetito (Gorter, Volberding, 1992; Beal et al., 1995). Un altro cannabinoide che può essere trovato nella Cannabis è il CBD (Adams, Clark, 1940), un cannabinoide non psicoattivo analogo del THC.

Negli ultimi decenni è stata studiata la neurobiologia dei cannabinoidi (Pertwee et al., 2010). Il primo dei recettori dei cannabinoidi, CB1 fu identificato nel cervello nel 1988. Un secondo recettore dei cannabinoidi, CB2, fu identificato nel 1993. La più alta espressione dei recettori CB2 si trova sui linfociti B e sulle cellule natural killer, suggerendo un possibile ruolo nel sistema immunitario. I cannabinoidi endogeni sembrano avere un ruolo nella modulazione del dolore, nel controllo dei movimenti, nell'alimentare l'umore, sulla crescita delle ossa, nelle infiammazione, nella neuroprotezione, e nella memoria (Pacher and Kunos, 2006).

Nabiximols (Sativex), è un estratto della cannabis con un rapporto 1: 1 di THC. Il CBD è approvato in Canada per il sollievo sintomatico del dolore nel cancro avanzato e la sclerosi multipla (Howard et al., 2013). Il Canada, la Nuova Zelanda, e alcuni paesi europei hanno approvato anche Nabiximols per la spasticità dovuta a sclerosi multipla, un sintomo comune che può includere rigidità muscolare, mobilità ridotta, e il dolore, e per i quali la terapia attuale non è soddisfacente. Il 18 luglio 2006, il ministro della salute Livia Turco ha emanato un'ordinanza per autorizzare l'importazione di medicinali a base di delta-9-tetraidrocannabinolo o trans-delta-9-tetraidrocannabinolo per la somministrazione, a scopo terapeutico, in mancanza di alternative terapeutiche, a pazienti che necessitano di tali medicinali. La Toscana, per prima, ha emanato una legge che propone la sperimentazione della canapa terapeutica; ai sensi della Delibera GRT n. 1162 del 23 dicembre 2013, le strutture pubbliche autorizzate sono Oncologia, Neurologia, Hospice. I prodotti a base di cannabinoidi possono essere utilizzati per il dolore oncologico refrattario alla morfina, utilizzabile in associazione ad altri analgesici; per il dolore cronico di origine neurologica resistente sia ai farmaci del dolore neuropatico sia agli oppiacei; per la sindrome di Gilles de la Tourette. Successivamente, in Liguria, il 18 agosto 2006 il Consiglio regionale ha dato il via libera alla sperimentazione del farmaco Bedrocan, contenente derivati naturali della cannabis. Il Consiglio regionale del Lazio, nel luglio 2006, ha approvato un ordine del giorno che impegna alla sperimentazione della canapa terapeutica.

## **1. 2. Studi sperimentali preclinici**

La ricerca dovrebbe continuare sugli effetti fisiologici di cannabinoidi sintetici e di origine vegetale (derivati da piante) e sulla funzione naturale di cannabinoidi endogeni. Dal momento in cui diversi cannabinoidi sembrano avere diversi effetti, la ricerca sui cannabinoidi dovrebbe includere, ma non limitarsi, ad effetti attribuibili al solo THC.

### 1.3. Effetti antitumorali

Uno studio su topi e ratti suggerisce che i cannabinoidi possono avere un effetto protettivo contro lo sviluppo di alcuni tipi di tumori. (National Toxicology Program, 1996). Nel corso di questo studio durato 2 anni, gruppi di topi e ratti hanno ricevuto varie dosi di THC con una sonda gastrica. Una diminuzione dose-dipendente dell'incidenza di tumori epatici e adenoma carcinoma epatocellulare (HCC) è stata osservata nei topi. Una diminuzione dell'incidenza di tumori benigni (polipi e adenomi) in altri organi (ghiandola mammaria, utero, ghiandola pituitaria, testicoli, e del pancreas) sono stati osservati anche nei ratti. In un altro studio, delta-9-THC, delta-8-THC e cannabinoide sono stati usati per inibire la crescita di cellule di adenocarcinoma polmonare di Lewis in vitro e in vivo (Bifulco et al., 2006). In aggiunta, altri tumori hanno dimostrato di essere sensibili alle inibizioni della crescita dei cannabinoidi-indotta (Sánchez et al., 2001).

I cannabinoidi possono causare effetti antitumorali con vari meccanismi, tra cui induzione alla morte cellulare, inibizione della crescita cellulare, e l'inibizione dell'angiogenesi tumorale nell'invasione e sulle metastasi. Due rassegne riassumono i meccanismi molecolari d'azione dei cannabinoidi come agenti antitumorali (Ramer et al., 2012). I cannabinoidi sembrano uccidere le cellule tumorali, ma non influenzano le cellule non trasformate e possono anche proteggerle dalla morte (Velasco Guzmán, 2012). Ad esempio, questi composti hanno dimostrato di indurre l'apoptosi nelle cellule di glioma in coltura e di indurre la regressione dei gliomi nei topi e nei ratti, mentre proteggono le normali cellule astrogliali e oligodendrogliali da apoptosi mediata dal recettore CB1 (Guzmán, 2003).

Gli effetti del delta-9-THC e di un agonista sintetico del recettore CB2 sono stati studiati in HCC. (Vara et al., 2011). Entrambi gli agenti hanno ridotto la vitalità delle cellule del carcinoma epatico in vitro e hanno dimostrato effetti antitumorali in xenotrapianti sottocutanei di HCC in topi nudi. Le indagini documentano che gli effetti anti-HCC sono mediati attraverso il recettore CB2. I cannabinoidi sono stati usati per innescare la morte cellulare attraverso la stimolazione di una via di stress del reticolo endoplasmatico che attiva l'autofagia e promuove l'apoptosi. Altre indagini hanno confermato che i recettori CB1 e CB2 possono essere potenziali bersagli per il carcinoma a piccole cellule del polmone e per il cancro al seno.

Uno studio in vitro sull'effetto del CBD sulla morte cellulare programmata in linee cellulari di tumore mammario ha scoperto che CBD induce la morte cellulare programmata, indipendentemente dal CB1, CB2, o recettori vanilloidi. CBD inibisce la sopravvivenza di entrambe le linee di cellule di cancro al seno, inducendo l'apoptosi in modo concentrazione-dipendente mentre ha scarso effetto sulle cellule mammarie non carcinogene. Altri studi hanno anche dimostrato l'effetto antitumorale dei cannabinoidi (CBD e THC) in modelli preclinici di cancro al seno (McAllister et al., 2011).

E' stato anche dimostrato l'effetto chemiopreventivo del CBD in un modello murino di cancro al colon. In questo sistema sperimentale, l'azossimetano aumentava le lesioni maligne nel colon del topo. Gli animali trattati contemporaneamente con azossimetano e CBD erano protetti dallo sviluppo precanceroso e dalle lesioni maligne (Aviello et al., 2012). Negli esperimenti in vitro che coinvolgono linee cellulari di cancro del colon-retto, i ricercatori hanno riscontrato che CBD protegge il DNA dal danno ossidativo, aumentando i livelli degli endocannabinoidi, e riducendo la proliferazione cellulare. In uno studio successivo, i ricercatori hanno trovato che l'effetto antiproliferativo del CBD era neutralizzato dagli antagonisti selettivi dei recettori CB1 ma non da antagonisti dei recettori CB2, suggerendo un coinvolgimento dei recettori CB1 (Romano et al., 2014).

Un'altra indagine sugli effetti antitumorali del CBD esaminava il ruolo della molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1). E' stato visto che ICAM-1 è correlato negativamente con le metastasi del cancro. In linee cellulari di cancro del polmone, il CBD upregola ICAM-1, portando a una diminuzione dell'invasività delle cellule tumorali (Nasser et al., 2010).

In un modello in vivo utilizzando topi immunodeficienti combinati, sono stati generati tumori sottocutanei inoculando gli animali con cellule da linee cellulari umane di carcinoma polmonare non a piccole cellule. La crescita del tumore era inibita del 60% nei topi trattati con THC rispetto ai topi di controllo trattati con veicolo (Preet Groopman JE., 2008). Campioni tumorali rilevano che il THC ha effetti antiangiogenici e antiproliferativi, quindi di immunosoppressione. Tuttavia, la ricerca con modelli tumorali murini immunocompetenti ha dimostrato che la crescita tumorale è maggiore nei topi trattati con THC (McKallip Nagarkatti., 2005).

Cannabinoidi endogeni sono stati studiati per gli effetti anti-infiammatori. Uno studio sui topi ha dimostrato che la segnalazione endogena del sistema cannabinoide è tale da offrire una protezione intrinseca contro l'infiammazione del colon. Come risultato, un'ipotesi è che i fitocannabinoidi ed endocannabinoidi possono essere utili nella riduzione del rischio e nel trattamento del cancro colon-rettale (Massa et al., 2004). Il CBD può anche aumentare l'assorbimento dei farmaci citotossici nelle cellule maligne. L'attivazione del recettore potenziale transiente di tipo vanilloidi 2 (TRPV2) inibisce la proliferazione delle cellule di glioblastoma multiforme umane e permette di superare la resistenza al carmustine (un agente chemioterapico) (Malfitano et al., 2011). Uno studio in vitro con più linee di cellule di glioblastoma multiforme umano ha dimostrato che la somministrazione concomitante di THC e CBD rispetto all'utilizzo di un agente singolo aveva una maggiore attività antiproliferativa (Nabissi et al., 2013).

In un altro modello in vitro, il CBD aumentava l'attivazione di TRPV2 con una maggiore diffusione dei farmaci citotossici, che portava all'apoptosi delle cellule di glioma senza alterare i normali astrociti umani (Marcu et al., 2010). Questo suggerisce che la co-somministrazione di CBD con agenti citotossici può aumentare l'assorbimento del farmaco e potenziare la morte delle cellule di glioma umano. Inoltre, il CBD insieme al THC può aumentare l'attività antitumorale di farmaci chemioterapici classici come temozolomide in alcuni modelli murini di cancro (Torres et al., 2010).

#### 1.4. Effetti antiemetici

La ricerca preclinica suggerisce che il circuito emetico è tonicamente controllato dagli endocannabinoidi. Si ritiene che l'azione dei cannabinoidi antiemetici possa essere mediata attraverso l'interazione con il recettore 5-HT<sub>3</sub> della 5-idrossitriptamina. I recettori CB1 e i recettori 5-HT<sub>3</sub> sono colocalizzati sui neuroni GABAergici dove hanno effetti opposti sul rilascio di acido gamma-aminobutirrico (GABA) (Pacher Kunos G, 2006).

Ci potrebbe essere un'inibizione diretta del 5HT<sub>3</sub> racchiuso in correnti ioniche attraverso sentieri di recettori non CB1.

E' stato dimostrato che gli antagonisti dei recettori CB1 hanno effetto emetico nel toporagno, effetto bloccato dagli agonisti dei cannabinoidi. Il coinvolgimento del recettore CB1 nella prevenzione dell'emesi è stato dimostrato dalla capacità degli antagonisti CB1 nel bloccare gli effetti del THC e altri cannabinoidi sintetici agonisti del CB1 quali la soppressione del vomito indotto dal cisplatino nel toporagno (*Suncus murinus*) e da cloruro di litio nel toporagno acquatico (*Cryptotis parva*) (Darmiani, 2001).

In quest'ultimo modello, CBD si è mostrato efficace (Parker et al., 2004).

#### 1.5. Stimolazione dell'appetito

Molti studi sugli animali hanno in precedenza dimostrato che il delta-9-THC e altri cannabinoidi hanno un effetto stimolante sull'appetito e nell'aumentare l'assunzione di cibo. Si ritiene che il sistema cannabinoide endogeno possa servire come regolatore del comportamento alimentare. Il cannabinoide endogeno anandamide, potenzia notevolmente l'appetito nei topi. (Mechoulam et al., 2006) Inoltre, i recettori CB1 nell'ipotalamo possono essere coinvolti nella stimolazione dell'assunzione di cibo (Fride Kirkham., 2005).

#### 1.6. Analgesia

La comprensione del meccanismo analgesico indotto dai cannabinoidi è stata ottenuta attraverso lo studio dei recettori dei cannabinoidi, degli endocannabinoidi, di agonisti sintetici ed antagonisti. I cannabinoidi producono un'analgesia attraverso modalità d'azione sovraspinali, spinali e periferiche, agendo su entrambe le vie del dolore sia ascendente che discendente (Baker et al., 2003). Il recettore CB1 si trova sia nel sistema nervoso centrale che nelle terminazioni nervose periferiche. Come per i recettori degli oppioidi, aumenti dei livelli del recettore CB1 si trovano nelle regioni del cervello che regolano il trattamento nocicettivo. I recettori CB2, che si trovano principalmente nei tessuti periferici, sono presenti a livelli molto bassi nel sistema nervoso centrale (Walker et al, 1999). Con lo sviluppo di antagonisti specifici recettoriali, sono stati ottenute ulteriori informazioni sui ruoli dei recettori e dei cannabinoidi

endogeni nella modulazione del dolore (Meng et al., 1998). I cannabinoidi possono anche contribuire alla modulazione del dolore attraverso un meccanismo anti-infiammatorio; i recettori CB2 dei cannabinoidi agiscono sui recettori dei mastociti per attenuare l'emissione di agenti infiammatori, come l'istamina e la serotonina, e sui cheratinociti per migliorare il rilascio di oppioidi analgesici (Ibrahim et al., 2005). Uno studio ha riportato che l'efficacia degli agonisti sintetici del recettore CB1 e CB2 era comparabile con quella della morfina in un modello murino di dolore tumorale (Khasabova et al., 2011). I cannabinoidi sono indicati per prevenire la neuropatia indotta da chemioterapia in modelli di animali esposti a paclitaxel, vincristina, cisplatino (Ward et al., 2014).

### **1.7. Ansia e sonno**

Si crede che il sistema degli endocannabinoidi possa essere centralmente coinvolto nella regolazione dell'umore e nell'estinzione dei ricordi spiacevoli. Gli studi sugli animali hanno documentato che il CBD ha proprietà ansiolitiche. Nei ratti queste proprietà ansiolitiche sono mediate attraverso meccanismi ancora sconosciuti. Gli effetti ansiolitici del CBD sono stati dimostrati in diversi modelli di animali (Campos and Guimarães , 2008).

E' stato approvato che il sistema endocannabinoide svolge un ruolo chiave nella modulazione del ciclo sonno-veglia nei ratti (Crippa Hallak ., 2010).

### **1.8. Cannabis per uso farmacologico**

Quando la cannabis viene somministrata per via orale, ha una bassa e variabile biodisponibilità.

Il picco di concentrazione plasmatica di delta-9-THC si verifica in 1-6 ore e rimane elevato con un'emivita da 20 a 30 ore (Adams and Martin., 1996). Nell'assunzione orale il delta-9-THC è inizialmente metabolizzato nel fegato a 11-OH-THC, una potente metabolita psicoattivo.

I cannabinoidi per via inalatoria sono rapidamente assorbiti nel sangue con un picco di concentrazione da 2 a 10 minuti e un rapido declino per un periodo di 30 minuti e con una minore generazione del metabolita 11-OH (Yamamoto et al., 1995). Si sa che i cannabinoidi interagiscono con il sistema del citocromo P450 degli enzimi epatici. In uno studio, 24 pazienti affetti da cancro sono stati trattati con irinotecan per via endovenosa (600 mg, n = 12) o docetaxel (180 mg, n = 12), seguiti 3 settimane con gli stessi farmaci, con la cannabis assunta in forma di tisana per 15 giorni consecutivi, a partire da 12 giorni prima del secondo trattamento. La somministrazione di cannabis non ha influenzato in modo significativo l'esposizione e la clearance di irinotecan o docetaxel, anche se il trattamento con la somministrazione delle tisane non può riprodurre gli effetti dell'inalazione o dell'ingestione orale dei cannabinoidi liposolubili (Engels et al., 2007).

## 1.9. Rischio di cancro

Alcuni studi hanno dato prove contrastanti per quanto riguarda i rischi di vari tipi di cancro associati con l'uso di cannabis. Un'analisi combinata su uomini in Africa nord-occidentale (430 casi e 778 controlli) ha mostrato un aumento significativo del rischio di cancro al polmone tra i fumatori di tabacco che avevano anche inalato cannabis. Un ampio studio retrospettivo di coorte su 64,855 uomini di età compresa tra 15 e 49 anni negli Stati Uniti ha rilevato che l'uso di cannabis non è associato con i tumori legati al tabacco e una serie di altri tumori maligni comuni (Berthiller et al., 2008). Tuttavia, lo studio ha rilevato che, tra i non fumatori di tabacco che però hanno fatto uso di cannabis, esiste una significativa associazione ad un aumento di rischio di cancro alla prostata (Sidney et al., 1997).

Uno studio caso-controllo, basato su una popolazione di 611 pazienti affetti da cancro del polmone, ha rivelato che l'esposizione cronica a basse dosi di Cannabis non viene associata ad un aumentato rischio di cancro ai polmoni o di altri tumori del tratto aero o digestivo superiore e non ha dimostrato associazioni positive con qualsiasi tipo di cancro (orale, faringe, laringe, del polmone, dell'esofago), regolando i dati per diversi fattori confondenti, tra cui il fumo di sigaretta (Hashibe et al., 2006).

Una revisione sistematica di 19 studi che hanno valutato lesioni polmonari precancerose o maligne in persone di 18 anni o più che hanno inalato cannabis ha concluso che gli studi osservazionali non sono riusciti a dimostrare associazioni statisticamente significative tra l'inalazione di cannabis e il cancro ai polmoni (Mehra R et al., 2006).

Gli studi epidemiologici che hanno esaminato l'associazione della cannabis con i carcinomi a cellule squamose della testa e del collo hanno dato risultati controversi.

Una analisi combinata di nove studi caso-controllo, dal Consorzio U.S./Latin American International Cancer Epidemiology (Inhance), sui tumori della testa e collo ha incluso informazioni provenienti da 1.921 casi orofaringei, 356 casi lingua e 7.639 controlli. Rispetto a coloro che non hanno mai fumato cannabis, i fumatori di cannabis avevano un elevato rischio di tumori orofaringei e un ridotto rischio di cancro alla lingua. Questi risultati degli studi riflettono gli effetti controversi dell'uso di cannabinoidi sulla incidenza del cancro osservato in studi precedenti e suggeriscono che servirà più lavoro per capire il ruolo potenziale di infezione da papillomavirus umano (Marks et al., 2014).

E' stata studiata l'ipotesi che l'uso cronico di marijuana produca effetti negativi sul sistema endocrino umano e nei sistemi riproduttivi, tramite l'associazione tra l'uso di cannabis e l'incidenza di tumori a cellule germinali testicolari (TGCTs). Tre studi caso-controllo riportano un'associazione tra uso di cannabis e il rischio elevato di TGCTs (Lacson et al., 2012).

Tuttavia, le dimensioni dei campioni in questi studi erano insufficienti per indirizzare la dose di cannabis affrontando associazioni rispetto all'attività recente, alla frequenza e alla durata di utilizzo

(Daling et al., 2009). Questi primi rapporti sul consumo di cannabis e TGCTs hanno stabilito la necessità per più grandi, ben alimentati, studi prospettici, in particolare studi che valutano il ruolo della segnalazione degli endocannabinoidi e dei recettori dei cannabinoidi in TGCTs.

Nel California Health Study fu eseguita un'analisi di 84,170 partecipanti maschi per valutare l'associazione tra uso di cannabis e l'incidenza di cancro alla vescica. Durante 16 anni di follow-up, e dopo aggiustamento per età, etnia e indice di massa corporea, il consumo di cannabis è stato associato ad una riduzione del 45% dell'incidenza di cancro alla vescica (hazard ratio, 0.55; 95% intervallo di confidenza, 0.33-1.00) (Thomas et al., 2015).

Una imponente monografia dell'Health Canada sulla marijuana ha concluso che, mentre ci sono molti studi cellulari e molecolari che forniscono una forte evidenza che la marijuana inalata è cancerogena, l'evidenza epidemiologica di un legame tra l'uso di marijuana e il cancro è ancora inconcludente (Health Canada, 2010).

### **1.10. Trattamenti del cancro**

I dati clinici a uso pediatrico sono limitati a pochi casi clinici. Tuttavia, uno studio singolo sull'effetto di iniezione intratumorale di delta-9-THC in pazienti con recidiva di glioblastoma multiforme ha trovato una potenziale attività antitumorale (Foroughi et al., 2011). Studi controllati umani stanno studiando l'effetto del CBD come singolo agente per i tumori solidi, con un rapporto 1: 1 di THC:CBD in un estratto medicinale a base di cannabis per la mucosa orale, da spruzzare in combinazione con temozolomide nel trattamento di pazienti con recidiva di glioblastoma multiforme, e CBD come trattamento per la malattia del trapianto contro l'ospite in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (Guzmán et al., 2006).

#### *Cannabinoidi*

Diversi studi clinici controllati sono stati effettuati, supportano l'effetto benefico dei cannabinoidi (dronabinol e nabilone) sulla nausea e vomito (N/V) indotti da chemioterapia rispetto al placebo. Sia dronabinol che il nabilone sono approvati dalla statunitense Food and Drug Administration per la prevenzione o il trattamento di N / V da chemioterapia in pazienti affetti da cancro.

#### *Cannabis*

Sono stati fatti dieci studi clinici sull'uso di cannabis per via inalatoria in pazienti con tumore che possono essere divisi in due gruppi. In un gruppo, quattro piccoli studi hanno valutato l'attività antiemetica ma ognuno ha esplorato un diverso paziente della popolazione e regime chemioterapico. Uno studio non ha dimostrato alcun effetto, il secondo studio ha mostrato un effetto positivo rispetto al placebo, la relazione del terzo studio non ha fornito informazioni sufficienti per caratterizzare il risultato complessivo positivo o no. Di conseguenza, ci sono dati sufficienti per fornire un livello complessivo di valutazione per l'uso di cannabis per induzione di N/V da chemioterapia. A quanto pare, non ci sono studi clinici controllati pubblicati sull'uso di

cannabis per via inalatoria per altri sintomi correlati al trattamento correlati al cancro o il cancro. Un numero crescente di studi clinici stanno valutando la somministrazione tramite mucosa orale di estratto vegetale di Cannabis, con concentrazioni fisse di componenti cannabinoidi, tramite agenzie in Canada e in alcuni paesi europei che danno l'approvazione per il dolore oncologico. Allo stato attuale, non vi sono prove sufficienti per raccomandare la cannabis per via inalatoria come trattamento per i sintomi correlati al cancro, al suo trattamento o agli effetti collaterali. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche.

### **1.11. Effetto antiemetico**

#### *Cannabinoidi*

Nonostante i progressi nella farmacologia e nella gestione non farmacologica di N/V, questi sono tra gli effetti collaterali più fastidiosi per i malati di cancro e le loro famiglie. Dronabinol è prodotto sinteticamente dal delta-9-THC ed è stato approvato negli Stati Uniti, nel 1986, come un antiemetico che può essere utilizzato in chemioterapia. Il Nabilone, un derivato sintetico del delta-9-THC, è stato approvato in Canada, nel 1982, ed è ora disponibile anche negli Stati Uniti. Sia Dronabinol che Nabilone sono stati approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento di N/V associati alla chemioterapia nei pazienti che non hanno risposto alla terapia convenzionale antiemetica. Numerosi studi clinici e meta-analisi hanno dimostrato che il Dronabinol e il Nabilone sono efficaci nel trattamento di N/V indotta dalla chemioterapia (Sutton and Daeninck, 2006). Le linee Guida della rete nazionale Comprehensive Cancer consigliano i cannabinoidi come trattamento di svolta per N/V causate da chemioterapia (Chan et MacLeod., 1987). Una revisione sistematica ha studiato 30 confronti randomizzati sulla preparazioni di delta-9-THC con placebo o con altri antiemetici di cui erano disponibili dati sull'efficacia e sul danno. Sono stati testati Nabilone orale, dronabinol orale, e levonantradol intramuscolare (un analogo sintetico di dronabinol). Le prove con l'inalazione di Cannabis non sono state incluse. Tra tutti i 1.366 pazienti inclusi nella revisione, i cannabinoidi hanno dimostrato miglior efficacia rispetto agli antiemetici tradizionali come: proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tietilperazina, aloperidolo, domperidone, e alizapride. I cannabinoidi, tuttavia, non erano più efficaci per i pazienti trattati con livelli molto bassi o molto alti di chemioterapia emetogena. Gli effetti collaterali inclusi sono: euforia, sedazione o sonnolenza, vertigini, disforia o depressione, allucinazioni, paranoia, e ipotensione (Tramèr et al., 2001).

Un'altra analisi di 15 studi controllati tra nabilone e placebo o farmaci antiemetici disponibili ha dimostrato che tra 600 pazienti affetti da cancro, il nabilone è risultato essere superiore a proclorperazina, domperidone, e alizapride, per uso continuo (Ben Amar, 2006).

#### *Cannabis*

Dieci studi hanno valutato l'efficacia della cannabis per via inalatoria su N/V indotto da chemioterapia (Musty and Rossi, 2001). In due di questi studi, l'inalazione di cannabis era resa

disponibile solo dopo il fallimento del Dronabinol. Nella prima prova, nessun effetto antiemetico è stato raggiunto con la marijuana in pazienti trattati con Ciclofosfamide o Doxorubicina.

Nella seconda prova, tuttavia nei pazienti trattati con alte dosi di Metotressato è stato trovato un aumento statisticamente significativo dell'effetto antiemetico con l'assunzione di cannabis per via inalatoria versus placebo (Chang et al., 1981). La terza prova di cross-over randomizzato con placebo come controllo ha coinvolto 20 adulti che sono stati valutati sia con marijuana per via inalatoria sia con assunzione di THC orale (Chang et al., 1979). Un quarto dei pazienti ha riferito una risposta antiemetica favorevole alle terapie con cannabinoidi. Quest'ultimo studio è stato pubblicato come abstract nel 1984. Una pubblicazione completa, con le indicazioni sui metodi e sui risultati a quanto pare non è stata pubblicata, e ciò limita il significato di questi risultati (Levitt et al., 1984). Gli antiemetici più recenti (ad esempio, antagonisti dei recettori 5-HT3) non sono stati direttamente confrontati con cannabis o cannabinoidi nei pazienti affetti da cancro. Tuttavia, lo spray Cannabis, Nabiximols, formula THC:CBD 1: 1, è stato studiato in un piccolo studio, controllato con placebo, per il trattamento di N / V connessi a chemioterapia (Duran et al., 2010).

### **1.12. Effetto oressizzante**

L'anoressia, la sazietà precoce, la perdita di peso e la cachessia sono problemi sperimentati dai pazienti affetti da cancro.

#### *Cannabinoidi*

Tre studi controllati hanno dimostrato che il THC orale ha effetti variabili sulla stimolazione dell'appetito e la perdita di peso nei pazienti con tumori in fase avanzata e sull'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Uno studio ha valutato l'efficacia di Dronabinol da solo o con Megestrol acetato rispetto a quella di Megestrol acetato da solo per la gestione dell'anoressia associata a cancro. In questo studio randomizzato, su 469 adulti con cancro avanzato e perdita di peso, i pazienti hanno ricevuto 2,5 mg di THC per via orale due volte al giorno, 800 mg di Megestrol per via orale quotidiana, o entrambi (Jatoi et al., 2002). L'appetito è aumentato del 75% nel gruppo del Megestrol ed il peso è aumentato del 11%, a fronte di un aumento del 49% dell'appetito e un aumento del 3% in peso nel gruppo di THC orale dopo 8 a 11 settimane di trattamento. Queste due differenze erano statisticamente significative. Inoltre, la terapia combinata non ha offerto ulteriori vantaggi oltre a quelli forniti dal solo Megestrol acetato. Gli autori hanno concluso che il Dronabinol aveva poco effetto nel promuovere l'appetito o l'aumento di peso nei pazienti con cancro avanzato rispetto al Megestrol acetato. Tuttavia, uno studio più piccolo, controllato con placebo, di Dronabinol in pazienti affetti da cancro ha dimostrato una migliore e una maggiore percezione chemio sensoriale con cannabinoidi causando un aumento dell'appetito, e la percentuale di calorie consumate come proteina è stata maggiore rispetto ai placebo (Brisbois et al., 2011).

In uno studio clinico randomizzato, i ricercatori hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia dell'estratto della Cannabis somministrata per via orale (2,5 mg di THC e 1 mg CBD), THC (2,5

mg), o placebo per il trattamento dell'anoressia e cachessia correlate a cancro in 243 pazienti con stadio avanzato di cancro che ricevevano trattamenti due volte al giorno per 6 settimane. I risultati hanno dimostrato che, anche se questi agenti sono stati ben tollerati da questi pazienti, non sono state osservate differenze nella propensione al paziente o nella qualità della vita tra i tre gruppi (Strasser et al., 2006).

Un altro studio clinico su 139 pazienti affetti da HIV o AIDS, ha studiato la perdita di peso, confrontando Dronabinol rispetto al placebo. Il Dronabinol orale è stato associato ad un aumento statisticamente significativo dell'appetito dopo 4 a 6 settimane di trattamento. I pazienti trattati con Dronabinol tendevano ad avere stabilizzazione del peso, mentre i pazienti trattati con placebo hanno continuato a perdere peso (Beal et al., 1995).

### *Cannabis*

In studi condotti nel 1980 che hanno coinvolto soggetti sani, l'inalazione di cannabis ha portato ad un aumento dell'apporto calorico, principalmente sotto forma di snack tra pasti, con un aumento dell'assunzione di cibi grassi e dolci. Non esistono studi pubblicati che hanno esplorato l'effetto di cannabis per via inalatoria sull'appetito nei pazienti affetti da cancro (Foltin et al., 1986).

## **1.13. Analgesia**

### *Cannabinoidi*

La gestione del dolore migliora la qualità della vita del paziente in tutte le fasi del cancro. Considerando solo gli agonisti CB1, essi esercitano un'attività analgesica nel SNC, mentre gli agonisti CB1 e CB2 hanno un'attività analgesica nei tessuti periferici. Quando il dolore da cancro è grave e persistente, è spesso resistente al trattamento con oppioidi.

Due studi hanno esaminato gli effetti orali del delta-9-THC sul dolore da cancro (Calignano et al., 1998). Nel primo, uno studio controllato con placebo dove sono coinvolti dieci pazienti, veniva misurata sia l'intensità del dolore sia il suo sollievo. E' stato riferito che dosi di 15 mg e 20 mg di delta-9-THC erano associati con effetti analgesici sostanziali, con effetti antiemetici e stimolazione dell'appetito (Noyes et al., 1975).

In uno studio follow-up a dose singola che coinvolgeva 36 pazienti, è stato riferito che dosi di 10 mg di delta-9-THC hanno prodotto effetti analgesici nel corso di un periodo di osservazione di 7 ore che erano paragonabili a 60 mg di codeina, e 20 mg dosi di delta-9-THC effetti equivalenti a 120 mg di dosi di codeina indotta. Dosi più elevate di THC hanno un effetto sedativo maggiore della codeina (Noyes et al., 1975).

Un altro studio ha esaminato gli effetti di un estratto vegetale con un contenuto di cannabinoidi controllato in uno spray per mucosa orale. In uno studio multicentrico, controllato con placebo,

l'estratto THC: CBD Nabiximols e l'estratto di THC da solo erano confrontati nella gestione analgesico dei pazienti con cancro avanzato e con dolore oncologico moderato-grave. I pazienti erano assegnati ad uno dei tre gruppi di trattamento: estratto di THC:CBD, estratto di THC, o placebo. I ricercatori hanno concluso che l'estratto THC:CBD era efficace per alleviare il dolore nei pazienti con cancro avanzato il cui dolore non era completamente eliminato da oppioidi forti.

In uno studio, controllato con placebo, i pazienti affetti da cancro trattati con oppioidi, con scarso controllo del dolore cronico, hanno dimostrato un miglioramento nel controllo del dolore e nel sonno con uso di THC:CBD spruzzati nella mucosa a dosi più basse (1-4 e 6-10 spray/giorno), rispetto al placebo (Johnson et al., 2010). Gli eventi avversi erano correlati alla dose, con solo il gruppo ad alto dosaggio (11-16 spray / giorno) sfavorevole nel confronto con il braccio placebo.

Questi studi forniscono promettenti evidenze sull'effetto "adiuvante analgesico" di THC:CBD in questa popolazione di pazienti refrattari agli oppioidi, e possono fornire l'opportunità di affrontare questa significativa sfida clinica. E' stato poi fatto un'estensione dello studio in aperto su 43 pazienti che avevano partecipato (Portenoy et al., 2012). Nello studio randomizzato è stato scoperto che alcuni pazienti hanno continuato ad ottenere sollievo del dolore correlato al cancro con l'uso a lungo termine del THC. Il CBD per la mucosa orale deve essere spruzzato senza aumentare la dose di spray o la dose degli altri analgesici. Uno studio randomizzato, controllato con placebo, il Nabiximols in 16 pazienti con dolore neuropatico indotto da chemioterapia non ha mostrato alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento e il gruppo placebo (Johnson et al., 2013). Un'analisi tuttavia ha dimostrato che cinque pazienti hanno riportato una riduzione del dolore di almeno 2 punti su una scala di 11 punti, il che suggerisce che uno studio di follow-up più grande può essere giustificato. Uno studio osservazionale ha valutato l'efficacia del nabilone in pazienti con cancro avanzato con dolore e altri sintomi quali anoressia, depressione e ansia. I ricercatori hanno riferito che i pazienti che hanno utilizzato il nabilone hanno sperimentato una migliore gestione del dolore, nausea, ansia, angoscia e rispetto ai pazienti non trattati (Lynch Hommann, 2014). Il nabilone è stato anche associato ad un minore uso di oppioidi, farmaci anti-infiammatori non steroidei, antidepressivi triciclici, gabapentin, desametasone, metoclopramide, e ondansetron (Maida et al., 2013).

### *Cannabis*

Gli studi sugli animali hanno suggerito un effetto analgesico sinergico quando i cannabinoidi sono combinati con oppioidi. Sono stati riportati i risultati di uno studio di interazione farmacocinetica. In questo studio, a 21 pazienti con dolore cronico è stata somministrata Cannabis vaporizzata con morfina a rilascio prolungato o ossicodone per 5 giorni. I pazienti che ricevevano Cannabis vaporizzata e morfina a lento rilascio hanno avuto una diminuzione statisticamente significativa nel dolore medio nei 5 giorni; coloro che ricevevano Cannabis vaporizzata e ossicodone no (Abrams et al., 2011). Questi risultati dovrebbero essere verificati da ulteriori studi prima di raccomandazioni che favoriscono questo tipo di approccio.

Il dolore neuropatico è un sintomo che i pazienti affetti da cancro possono avere, soprattutto se trattati con chemioterapia o taxani a base di platino. Due studi controllati, randomizzati, con cannabis per via inalatoria nei pazienti con neuropatia periferica o dolore neuropatico di varie eziologie dimostravano riduzione del dolore nei pazienti che hanno ricevuto cannabis per via inalatoria, rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (Wilsey et al., 2013). Due ulteriori prove sulla cannabis per via inalatoria hanno anche dimostrato il beneficio di cannabis rispetto al placebo nel dolore neuropatico associato ad HIV (Ellis et al., 2009).

### 1.14. Ansia e sonno

#### *Cannabinoidi*

Un piccolo studio pilota che ha coinvolto dieci pazienti con dolore da cancro, ha dimostrato che 15 mg e 20 mg dosi di delta-9-THC sono stati associati ad effetti ansiolitici.

Un piccolo studio controllato con placebo di dronabinol nei pazienti oncologici con la percezione sensoriale alterata da chemioterapia ha notato una maggiore qualità del sonno e di relax nei pazienti trattati con THC (Noyes et al., 1975).

#### *Cannabis*

In una serie di casi su cinque pazienti che hanno usato cannabis per via inalatoria per gli effetti analgesici nel dolore cronico, è stato riferito che i pazienti che si erano auto-somministrati Cannabis avevano miglioramento dell'umore, avevano una migliore sensazione di benessere, e una diminuzione dell'ansia (Noyes and Baram, 1974).

Un altro effetto comune della cannabis è la sonnolenza. Un piccolo studio controllato con placebo di dronabinol in pazienti oncologici con la percezione sensoriale alterata da chemioterapia ha notato una maggiore qualità del sonno e il relax nei pazienti trattati con THC (Brisbois et al., 2011).

Studio	Condizioni Trattate	Pazienti; Iscritto; Trattati; Controllo	Benefici più grandi	Terapia concomitante usata Usata (Si/No/ Sconosciuto)	Evidenza dei livelli di punteggio
RCT	CINV	8; 8; Nessuna	Nessuna	Sconosciuto	1iC
RCT	CINV	15; 15; Nessuna	Diminuzione N/V	Sconosciuto	1iiC
Pilot RCT	CINV	16; 7; 9	Diminuzione/Ritardo N/V	5-HT3 recettori antagonisti	1iC

**Tabella A.** *Studi Clinici sulla Cannabis e Cannabinoidi*

CINV = nausea e vomito indotti dalla chemioterapia; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; RCT = studio controllato randomizzato; N / V = nausea e vomito; -Fare riferimento al testo e al Dizionario NCI di cancro per ulteriori informazioni e la definizione dei termini. -Numero dei pazienti trattati più numero di controlli dei paziente può non essere uguale al numero di pazienti iscritti; il numero di pazienti iscritti è uguale numero di pazienti reclutati/considerati dai ricercatori che hanno condotto uno studio; numero di pazienti trattati è uguale al numero di pazienti iscritti a cui è stato somministrato il trattamento in fase di studio e per i quali sono stati riportati i risultati.

- Le prove più importanti riportano che il trattamento sotto studio ha attività o peraltro migliora il benessere dei pazienti affetti da cancro -Terapia concomitante per sintomi trattati (non il cancro).
- Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e una spiegazione del livello dei punteggi delle prove, fare riferimento a livelli di prova per studi umani di terapie Integrative, alternative e complementari.

Studio	Condizioni trattate	No. of Pazienti; Iscritto; Trattati; Controllo	Benefici più grandi	Terapia concomitante usata Usata (Si/No/ Sconosciuto)	Evidenza dei livelli di Punteggio
RCT	Cancro Associato all' anoressia	469; dronabinol 152, megestrol acetato 159, o entrambi 158; nessuna	Megestrol acetato provvede maggiormente all'anoressia in modo palliativo tra i pazienti con cancro avanzato rispetto al solo dronabinol	Sconosciuto	1iC
Pilota RCT	Appetito	21; 11; 10	THC, rispetto al placebo, il miglioramento e una maggiore percezione "chemosensory"	Sconosciuto	1iC
RCT	Cancro correlato anoressia cachessia sindrome	243; Cannabis estratta 95, THC 100; 48	Non ci sono differenze trovate nell'appetito dei pazienti o nella qualità della vita	Sconosciuto	1iC
RCT	Appetito	139; 72; 67	Aumento dell'appetito	Sconosciuto	1iC
Sondaggio su RCTs	Dolore		Diminuzione dolore	Sconosciuto	1iC
RCT	Dolore	10; nessuna; nessuna	Sollievo dal dolore	Sconosciuto	1iC
Osservazione Studio	Dolore	112; 47; 65	Diminuzione del dolore		

**Tabella B. Studi clinici sui cannabinoidi**

N = numero; QoL = qualità della vita; RCT = studio controllato randomizzato; THC = delta-9-tetraidrocannabinolo. - Fare riferimento al testo e al Dizionario NCI di cancro per ulteriori informazioni e la definizione dei termini. -Numero dei pazienti trattati più numero di controlli dei paziente può non essere uguale al numero di pazienti iscritti; il numero di pazienti iscritti è uguale numero di pazienti reclutati/considerati dai ricercatori che hanno condotto uno studio; numero di pazienti trattati è uguale al numero di pazienti iscritti a cui è stato somministrato il trattamento in fase di studio e per i quali sono stati riportati i risultati. -le prove più importanti riportano che il trattamento sotto studio ha attività o peraltro migliora il benessere dei pazienti affetti da cancro.

-Terapia concomitante per sintomi trattati (non il cancro). -Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e una spiegazione del livello dei punteggi delle prove, fare riferimento a livelli di prova per studi umani di terapie Integrative, alternative e complementari.

Nella tabella seguente sono riportate le indicazioni terapeutiche, le dosi e la quantità di Bedrocan utilizzati (da Firenzuoli Cannabis. “Erba” medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura).

INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE THC	QUANTITA' DI BEDROCAN (19% THC)
<b>SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, ecc.</b>	Da 10 mg a 20 mg/die.	Da circa 50 mg/die a circa 100 mg/die
<b>Sclerosi multipla</b>	Da 5-10 mg/die fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg/die a circa 130 mg/die
<b>Malattia di Alzheimer</b>	Da 2,5 mg alla sera fino a 5 mg 2 v. al di	Da circa 15 mg/die a circa 25 mg 2 v. al di
<b>Emicrania, emicrania a grappolo</b>	Singola dose da 5 mg durante l'attacco	Circa 25 mg in singola dose
<b>Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione</b>	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die	Da circa 15 mg a circa 40 mg/die
<b>Disturbi del sonno, apnee notturne</b>	Da 2,5 mg a 10 mg/die	Da circa 15 mg/die a circa 50 mg/die
<b>Sindrome di Tourette</b>	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
<b>Dolore cronico: dolore neuropatico, artrite, dolore fantasma</b>	Da 10 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 70 mg/die	Da circa 50 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 400 mg/die
<b>Fibromialgia</b>	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die	Da circa 15 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 80 mg/die
<b>Terapia combinata con oppioidi</b>	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
<b>BPCO, asma</b>	3-4 mg 2 volte al di, prima dei pasti	Circa 15-20 mg 2 volte al di, prima dei pasti
<b>Malattie infiammatorie intestinali croniche: morbo di Crohn, colite ulcerosa, colon irritabile, enteropatia da glutine</b>	Da 7,5 a 15 mg/die	Da circa 40 mg a circa 80 mg/die
<b>Nausea, vomito da chemioterapia</b>	Singola dose da 5-10 o 20 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di 40 mg/die	Singola dose da circa 25-50 o 100 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di circa 210 mg/die
<b>Anoressia, cachessia</b>	Da 2,5 mg a 10 mg due volte al giorno prima dei pasti	Da circa 15 mg a circa 50 mg due volte al giorno prima dei pasti
<b>Incontinenza urinaria, disturbi vescicali</b>	Da 5 mg a 25 mg/die	Da circa 25 mg a circa 130 mg/die

**Tabella C. Bedrocan**

## 1.15. Effetti collaterali

### *Cannabis e cannabinoidi*

I recettori dei cannabinoidi, a differenza di recettori degli oppioidi, non sono situati nelle zone del tronco cerebrale che controllano la respirazione, e questo fa sì che non si verificano casi di overdose letale dalla cannabis e cannabinoidi. Tuttavia, i recettori dei cannabinoidi sono presenti nel sistema nervoso centrale e in vari tessuti del corpo, e gli effetti collaterali comprendono tachicardia, ipotensione, iniezione congiuntivale, broncodilatazione, rilassamento muscolare, e una diminuzione della motilità gastrointestinale (Sutton and Daeninck, 2006).

Anche se i cannabinoidi sono considerati da alcuni come sostanze stupefacenti, il loro potenziale di dipendenza è notevolmente inferiore a quello di altri agenti o sostanze d'abuso prescritti.

Tuttavia il cervello è in grado di sviluppare una tolleranza ai cannabinoidi (Grotenhermen et al., 2002). I sintomi da astinenza come irritabilità, insonnia sono stati osservati attraverso l'elettroencefalogramma; si hanno inoltre disturbi del sonno, irrequietezza, vampate di calore, e, raramente, nausea e crampi. Tuttavia, questi sintomi sono molto più leggeri di quelli presenti nell'astinenza da oppiacei o benzodiazepine, e spariscono dopo pochi giorni.

A differenza di altri farmaci comunemente usati, i cannabinoidi sono immagazzinati nel tessuto adiposo e escreti lentamente (emivita 1-3 giorni). Quindi la cessazione anche improvvisa di assunzione di cannabinoidi non è associata ad un rapido declino delle concentrazioni plasmatiche che potrebbe precipitare gravemente i sintomi di astinenza. Dal momento che il fumo di cannabis contiene molti degli stessi componenti del fumo di tabacco, ci sono preoccupazioni valide circa gli effetti avversi polmonari dall'inalazione di cannabis. Uno studio longitudinale, non oncologico in una popolazione ha misurato le funzione polmonari da oltre 20 anni in 5.115 uomini e donne le cui storie da fumatori erano conosciute.

Mentre l'esposizione del tabacco è stata associata con la diminuzione della funzione polmonare, i ricercatori hanno concluso che la Cannabis occasionale e basse dosi non è associata con effetti negativi sulla funzionalità polmonare (volume espiratorio forzato nel primo secondo di espirazione [FEV1] e capacità vitale forzata [FVC]) (Pletcher et al., 2012).

## **2. Ruolo dell'infermiere nella terapia del dolore**



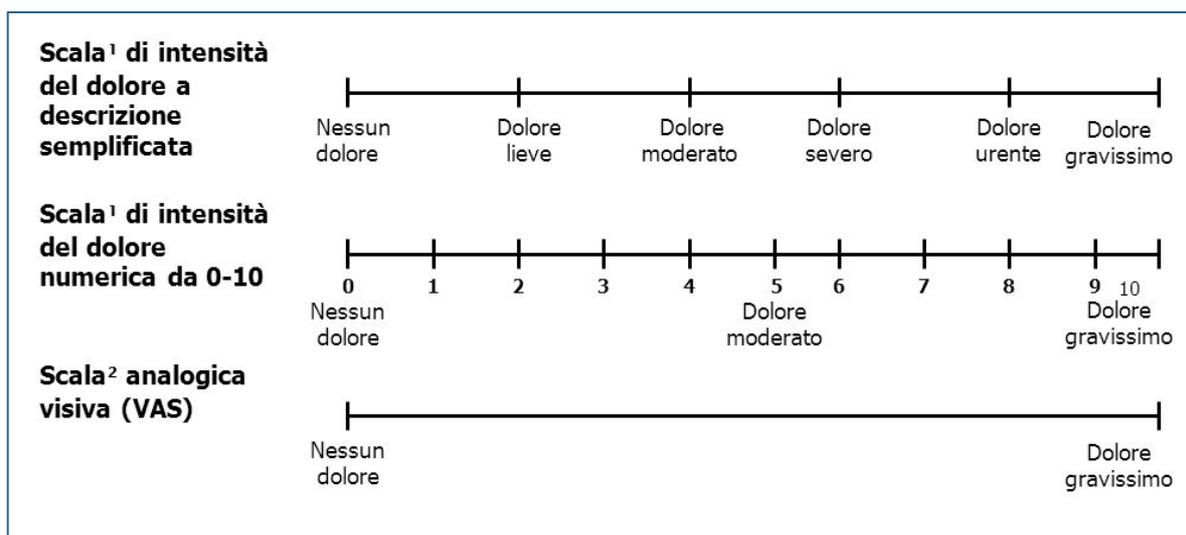
## 2.1. Dolore

Il dolore viene definito come “qualunque cosa il paziente afferma che sia ed esiste ogni volta che il paziente afferma che esiste (Pain Clinical Manual for nursing practice). Di fatto è un’esperienza soggettiva, lo “sente” il paziente, è una “esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata a un reale o potenziale danneggiamento di un tessuto” (International Association for Study of Pain). Il National Institute of Health, agenzia governativa degli Stati Uniti, già in un documento del 1986 (“The integrated approach to the management of pain”) affermava che, in un approccio multidisciplinare al problema “dolore”, l’infermiere deve assumere un ruolo centrale nel processo di valutazione e trattamento del dolore e che la responsabilità primaria di valutazione e trattamento del dolore, seppur in un contesto di multidisciplinarietà, appartiene all’infermiere, cui spetta il coordinamento delle attività di presa in carico e controllo del dolore.

Nel 2005, nel codice deontologico internazionale degli infermieri adottato dall’International Council of Nurses, vengono definite le 4 responsabilità fondamentali per gli infermieri: promuovere la salute, prevenire la malattia, ristabilire la salute e alleviare la sofferenza. Nel 2007 in Canada, la RNAO (Registered Nurses Association of Ontario) ha aggiornato le proprie Linee Guida elaborate nel 2002 definendo che:

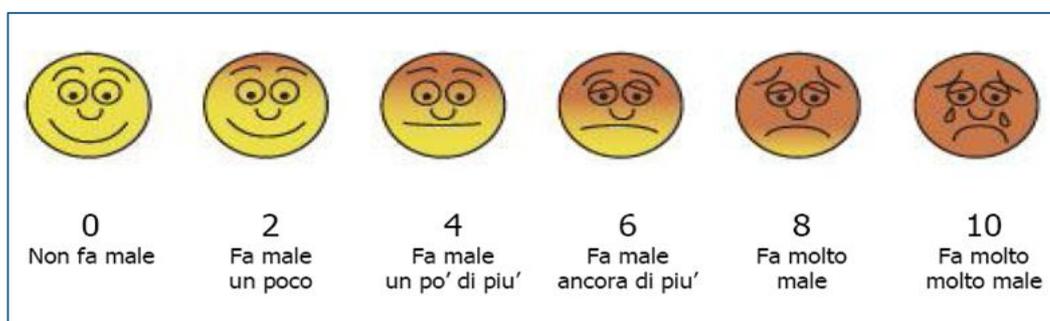
- i pazienti hanno diritto al maggior sollievo possibile dal dolore;
- il dolore acuto non trattato ha conseguenze negative e gli infermieri devono prevenire il dolore ove possibile;
- un dolore non controllato richiede un’analisi critica dei fattori correlati al dolore e degli interventi messi in atto;
- il dolore è un’esperienza soggettiva, multidimensionale ed altamente variabile per ogni paziente a prescindere dall’età o dai problemi/bisogni di salute;
- gli infermieri sono eticamente e legalmente obbligati a proporre cambiamenti del piano terapeutico quando il sollievo dal dolore sia inadeguato;
- nella assunzione di decisioni sulla gestione del dolore è richiesto il coinvolgimento del paziente e delle persone significative;
- gli infermieri hanno la responsabilità di negoziare con tutti gli altri professionisti sanitari i cambiamenti organizzativi che possano produrre miglioramenti nelle pratiche di gestione del dolore.

(S.Cavicchi, 06-05-2010, Il dolore in ospedale, AOUC)



**Figura 2:** Tipi di scale di intensità del dolore

1. Se usata come scala grafica, è consigliata una linea di base di 100 mm (= 10 cm).
2. Per le scale VAS, si consiglia una linea di base di 100 mm (= 10 cm).



**Figura 3:** Scale di misurazione - Scala delle faccine per definire il grado di dolore

**Scala:** “Faces Pain Scale” (Wong-Baker)

Questa scala viene utilizzata per misurare l'intensità del dolore nei bambini non scolarizzati. Ad ogni espressione facciale corrisponde un punteggio. Il valore numerico (0-10) corrisponde all'immagine scelta deve essere riportato sulla scheda di registrazione.

**Istruzioni Verbali**

“Le faccine mostrano quanto si può avere male. Questa faccina all'estrema sinistra rappresenta qualcuno che non ha male per niente. Queste (da sinistra a destra) mostrano qualcuno che ha sempre più male fino all'ultima a destra che mostra qualcuno che ha veramente molto, molto male. Fammi vedere quale è la faccina che mostra quanto male senti tu in questo momento”.

L'infermiere ha un ruolo chiave nell'informazione e nel trattamento del dolore: egli rimane più a lungo a contatto col malato e meglio di altri può valutare l'efficacia della terapia imposta.

## **2.2. Codice deontologico**

### **Articolo 34**

L'infermiere si attiva per prevenire e contrastare il dolore e alleviare la sofferenza. Si adopera affinché l'assistito riceva tutti i trattamenti necessari.

### **Articolo 35**

L'infermiere presta assistenza qualunque sia la condizione clinica e fino al termine della vita dell'assistito, riconoscendo l'importanza della palliazione e del conforto ambientale, fisico, psicologico, relazionale, spirituale.

### **Articolo 2**

L'assistenza infermieristica è servizio alla persona, alla famiglia e alla collettività. Si realizza attraverso interventi specifici, autonomi e complementari di natura intellettuale, tecnico-scientifica, gestionale, relazionale ed educativa.

### **Articolo 20**

L'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarlo nell'esprimere le proprie scelte.

### **Legge 15 marzo 2010, n. 38**

#### **“Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”**

pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 65 del 19 marzo 2010

1. La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.
2. È tutelato e garantito, in particolare, l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito dall'articolo 2, comma 1, lettera c), nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 29 novembre 2001, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, ai sensi dell'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni.
3. Per i fini di cui ai commi 1 e 2, le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei seguenti principi fondamentali:

- a) tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;
- b) tutela e promozione della qualità della vita fino al suo termine;
- c) adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.

**D. M. 739/94 Profilo dell'infermiere:** "L'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale, educativa.

### 2.3. Cannabis: una opzione terapeutica ora utilizzabile. La Normativa

**Decreto ministeriale n. 98 del 28-04-2007.** Il provvedimento riconosce in premessa per la prima volta l'uso medico della principale sostanza attiva della cannabis, il Thc, e di altri due analoghi di origine sintetica (Dronabinol e Nabilone): *«È consentito l'uso terapeutico di preparati medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope, debitamente prescritti secondo le necessità di cura in relazione alle particolari condizioni patologiche del soggetto».*

**Decreto ministeriale n. 3 del 8-2-2014-** aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope e stabilisce – nell'unico articolo di cui consta il provvedimento - l'inserimento nella tabella II sezione B, oggi "tabella dei medicinali", del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 di "medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)" (art.1).

**Decreto Legge n. 36 del 20-03-2014.** Riformulazione delle tabelle. La cannabis e i prodotti da essa ottenuti (olii, resine) viene esclusa dalla tabella delle droghe "pesanti",\*\* e inserita in una tabella a sé stante: la tabella II. L'uso in terapia resta confermato con l'inserimento del Delta-9-tetraidrocannabinolo (Thc) nella tabella dei medicinali sezione B, quella dei medicinali di corrente impiego terapeutico soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi di volta in volta (ricetta non ripetibile).

- Resta confermato il divieto di coltivazione con la riformulazione dell'articolo 26.
- Il Ministero della Salute, secondo le disposizioni dell'articolo 27 del testo unico, può rilasciare autorizzazioni sia per la coltivazione di cannabis per scopi scientifici, (come per il Cra di Rovigo), sia per l'impiego, ovvero per una eventuale trasformazione della materia prima cannabis in medicinale.

### **3. Scopo della ricerca**



Lo scopo di questa indagine consiste nel mettere a punto una metodologia di ricerca (validazione del questionario), e fornire dati preliminari relativamente a:

- Prevalenza complessiva di prodotti a base di cannabis utilizzati in specifiche patologie
- In che modo e in che dosi viene assunta la cannabis
- Effetti negativi e positivi riscontrati durante il trattamento con cannabis
- Abitudini alimentari prima e dopo l'utilizzo della cannabis
- Livello di conoscenza dei pazienti per quanto riguarda la tipologia dei prodotti assunti

Raccolte queste informazioni, sarà successivamente possibile ampliare lo studio e/o intervenire a livello territoriale per offrire ai pazienti le giuste informazioni in merito all'utilizzo di farmaci a base di cannabis.



## **4. Materiali e Metodi**



#### **4.1. Strutture scelte per la somministrazione del questionario**

Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Direttore: Dr. Rocco Domenico Medati

Centro per la Medicina Integrativa della AOU Careggi-Università di Firenze, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Direttore: Dr. Fabio Firenzuoli

#### **4.2. Gestione dell'indagine**

Questa indagine conoscitiva sull'impiego di farmaci cannabinoidi su patologie specifiche, è stata condotta su tutti i pazienti che si sono recati alle Cure Palliative e Terapia del Dolore (Firenze) ed attraverso interviste telefoniche. Ad ognuno abbiamo somministrato un questionario semi-strutturato (Appendice 1).

Il questionario, con i principali dati del paziente, costituito da una serie di item, ha permesso di raccogliere le seguenti informazioni:

- Caratteristiche sociodemografiche (nome e cognome, data e luogo di nascita, peso abituale e attuale).
- "Anamnesi" (indicazione delle patologie croniche e/o più importanti).
- Eventuale utilizzo di prodotti a base di erbe e farmaci cannabinoidi (durante la vita in genere).
- Fonti di informazione sulle medicine naturali.
- Eventuali terapie farmacologiche concomitanti.
- Periodo della malattia in cui sono stati utilizzati farmaci cannabinoidi e per quali disturbi o trattamenti.
- Metodi di assunzione e dosi della cannabis.
- Complicanze/effetti collaterali dall'inizio della terapia con cannabis.
- Abitudini alimentari prima e post cannabis.
- Cambiamenti nelle attività di base della vita quotidiana dall'assunzione della cannabis.
- Variazioni nel sonno e stato mentale, dolori addominali, gonfiore addominale, stipsi, stanchezza e nausea prima e dopo il trattamento con cannabis.
- Opinioni sulla sicurezza ed efficacia dei prodotti a base di cannabis e naturali.

### 4.3. Aspetti etici

I dati sono stati raccolti informando il soggetto, in base alle normative vigenti, delle ragioni e dei fini dell'indagine. Ogni eventuale richiesta da parte dei soggetti arruolati, relativamente al destino dei loro dati, potrà essere soddisfatto dal personale responsabile della gestione dello studio.

#### ISTRUZIONE PER IL SOMMINISTRATORE

Il questionario deve essere somministrato da un operatore addestrato, seguendo lo schema suggerito per le domande.

**Privacy:** informare che il questionario non è anonimo. I dati raccolti verranno conservati in un database protetti e riservati.



**SSI**  
Azienda  
USL  
Massa e  
Carrara  
Servizio Sanitario della Toscana

*Linee guida per la stesura del consenso approvate dal Comitato Etico  
dell'Az.USL di Massa e Carrara*

**(A) MODULO DI CONSENSO INFORMATO**  
*(Tipo di trattamento)*

Io sottoscritto ( nome e cognome) \_\_\_\_\_  
 Nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**DICHIARO DI :**

aver ricevuto informazioni chiare ed esaurienti (riportate nel foglio informativo che mi è stato consegnato):

- sulle **caratteristiche**
- sulle **alternative terapeutiche**
- sui **potenziali benefici**
- sugli **eventuali rischi e complicanze**

del **TRATTAMENTO sopra specificato .**

**DICHIARO INOLTRE DI:**

- aver letto e compreso il foglio informativo che mi è stato consegnato con sufficiente anticipo e che conferma quanto mi è stato verbalmente detto ;
- aver avuto l'opportunità di porre domande chiarificatrici e di aver avuto risposte soddisfacenti ;
- essere stato/a informato/a dei motivi che consigliano il **Trattamento proposto** e sulla qualità della mia vita in caso di rifiuto ;
- aver avuto il tempo sufficiente per decidere;
- essere consapevole che la decisione di accettare il **Trattamento proposto** è volontaria e che posso ritirare il consenso in qualsiasi momento ;
- essere stato/a informato/a che tutti i miei dati personali e di salute saranno trattati ai sensi del D.lgs 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali", come successivamente integrato e modificato;
- che per ogni problema o eventuali ulteriori informazioni dovrò rivolgermi a:

dr. \_\_\_\_\_ U.O. \_\_\_\_\_  
 Ospedale di \_\_\_\_\_, Tel. \_\_\_\_\_.

**Pertanto**

**ACCONSENTO**

**NON ACCONSENTO**

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**NOME E COGNOME DEL Paziente** \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL Paziente** \_\_\_\_\_  
 (il Paziente deve apporre sia la data che la firma )

**NOME E COGNOME DEL MEDICO** \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL MEDICO** \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Figura 4: Modulo di consenso informato

#### 4.4. Questionario (appendice 1)



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
*Prof. ALESSANDRO CASINI*



**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**CODICE TEST** (DA CONSEGNARE ALL'INTERVISTATO ASSIEME AL FOGLIO INFORMATIVA) \_\_\_\_\_

**NOME:**.....

**COGNOME:** .....

**ETA:** \_\_\_\_\_

**DATA DI NASCITA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**PESO ABITUALE:** \_\_\_\_\_

**PESO ATTUALE:** \_\_\_\_\_

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I. - 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
**SOD** .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
.....@aou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
*Prof. ALESSANDRO CASINI*



**HA MAI FATTO USO DI PRODOTTI DI IPO NATURALI**

Si No  
SE SI, QUALI?

**MALATTIE IN ATTO E PREGRESSE**

SOFFRE DI MALATTIE CRONICHE?

Si No  
SE SI, QUALI?

MALATTIE ALLERGICHE

DIABETE

IPERTENSIONE

MALATTIE DELLA TIROIDE

NEOPLASIA

SEDE.....

MALATTIE GASTROINTESTINALI

MALATTIE REUMATOLOGICHE

MALATTIE RIFERIBILI A STRESS PSICOLOGICO (ANSIA E DEPRESSIONE)

ALTRO \_\_\_\_\_

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aoou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....

SOD .....

Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@aoou-careggi.toscana.it



SOD NUTRIZIONE CLINICA
DIRETTORE
Prof. ALESSANDRO CASINI



FARMACEUTICA

TERAPIA

SA INDICARMI IL NUMERO DI FARMACI PRESENTI NELLA SUA TERAPIA? \_\_\_\_
SI RICORDA ANCHE IL NOME DEI FARMACI CHE LEI ASSUME?

SI NO
PUO' PER FAVORE CITARLI?

.....
.....
.....

UTILIZZA AL MOMENTO O HA UTILIZZATO AGOPUNTURA, PRODOTTI A BASE DI ERBE,
INTEGRATORI, OMEOPATICI VITAMINE?

SI AL MOMENTO SI IN PASSATO NO
SE SI PUO' DIRMI QUALI?

.....
.....
.....

PER QUALE TIPO DI PROBLEMI HA UTILIZZATO QUESTI PRODOTTI?

.....
.....
.....

LI HA MAI UTILIZZATI IN CONCOMITANZA CON ALTRI FARMACI?

SI NO
SE SI, QUALI:

.....
.....
.....

QUAL' E' IN GENERE LA SUA FONTE DI INFORMAZIONE SULLE MEDICINE NATURALI? (SONO
POSSIBILI PIU' RISPOSTE)

- STAMPA AMICI E FAMILIARI
TELEVISIONE INTERNET
FARMACISTA RIVISTE
MEDICO CURANTE INFERMIERE
ERBORISTA MEDICO SPECIALISTA

IN QUALE FASE DELLA MALATTIA HA INIZIATO A FARNE USO DELLA CANNABIS

.....
.....
.....

PER IL TRATTAMENTO DI QUALE/I DISTURBI

.....
.....
.....

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Sede legale: Largo G.A. Brambilla 3 - 50134 FIRENZE
C.F. e P.I.: 04612750481
Tel. 055 794.111 (centralino)
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....
SOD .....
Padiglione xx (denominazione)
tel. 055 794... - Fax 055 794...
.....@aou-careggi.toscana.it



SOD NUTRIZIONE CLINICA
DIRETTORE
Prof. ALESSANDRO CASINI



SI SONO MANIFESTATE REAZIONI AVVERSE

SI NO
SE SI, QUALI

SPECIFICARE DA QUANTO TEMPO È IN CORSO LA TERAPIA FARMACOLOGICA DI CANNABIS

IN CHE MODO VIENE ASSUNTA LA CANNABIS?

SEMPRE ALLO STESSO MODO?

SI NO
SE NO, INDICHI COME

IN CHE DOSI

IL DOSAGGIO COME VIENE DISTRIBUITO DURANTE L'ARCO DELLA GIORNATA

TUTTO APPENA SVEGLIO TUTTO LA MATTINA TUTTO IL POMERIGGIO
PRIMA DEI PASTI DOPO I PASTI TRA LA MATTINA E IL POMERIGGIO
TUTTO PRIMA DI DORMIRE
ALTRO

RISPETTA SEMPRE LO STESSO ORARIO D'ASSUNZIONE?

SI NO

DALL'INIZIO DELLA TERAPIA A BASE DI CANNABIS QUANTO TEMPO È TRASCORSO PRIMA CHE LEI
ABBIAMO NOTATO EFFETTI

LA TERAPIA CANNABINOIDE HA SUBITO VARIAZIONI DALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO:

SI NO
AUMENTANDO IL DOSAGGIO
DIMINUENDO IL DOSAGGIO
PERCHE'

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE
C.F. e P.I.: 04612750481
Tel. 055 794.111 (centralino)
aouc@aoou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....
SOD .....
Padiglione xx (denominazione)
tel. 055 794... - fax 055 794...
@aoou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



DALL'INIZIO DELLA TERAPIA HA SVILUPPATO COMPLICANZE:

SI NO  
SE SI QUALI

.....  
.....

SPECIFICARE DA QUANTO TEMPO È STATA INTERROTTA LA PREGRESSA TERAPIA FARMACOLOGICA DI CANNABIS E ALTRI FARMACI

.....  
.....

**ABITUDINI AL FUMO**

FUMATORE SI NO

MAI FUMATORE

EX FUMATORE

NUMERO DI SIGARETTE AL GIORNO

DA QUANTI ANNI DI FUMO?

**ABITUDINI ALL'ALCOL**

BEVE O HA MAI BEVUTO BEVANDE ALCOLICHE?

SI NO SOLO IN PASSATO

QUANTO AL GIORNO \_\_\_\_

QUANTO AL MESE \_\_\_\_

SEGUE O HA SEGUITO UNA DIETA ALIMENTARE PARTICOLARE NELL'ULTIMO PERIODO?

DIETA MEDITERRANEA

DIETA PROTEICA

DIETA IPERPROTEICA

DIETA LIPIDICA

DIETA VEGETARIANA

DIETA VEGANA

CRUDISMO

FRUTTARIANA

ALTRO

QUANTE VOLTE AL GIORNO MANGIA?

1		2		3		4		5	
---	--	---	--	---	--	---	--	---	--

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - Fax 055 794...  
.....@aou-careggi.toscana.it



**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



**PRIMA COLAZIONE**

SEMPRE  
QUALCHE VOLTA  
MAI

ALIMENTI	QUANTITA'
CAFFE	
ZUCCHERATO	
ZUCCHERO RAFFINATO	
DI CANNA	
DOLCIFICANTE	
ALTRO	
LATTE	
TIPO	
THE	
TIPO	
YOGURT	
TIPO	
FETTE BISCOTTATE	
INTEGRALI	
BIANCHE	
AI CEREALI	
CEREALI	
TIPO	
FRUTTA	
FRUTTA FRESCA	
FRUTTA SECCA	
FRUTTA DI STAGIONE	
FORMAGGI SPALMABILI	
TIPO	
PANE	
INTEGRALE	
BIANCO	
AI CEREALI	
ALTRO	
ALTRO	

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@ao-u-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@ao-u-careggi.toscana.it



**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



### MERENDA E SPUNTINO

SEMPRE  
QUALCHE VOLTA  
MAI

ALIMENTI	QUANTITA'
YOGURT	
TIPO	
THE	
TIPO	
CAFFE	
ZUCCHERATO	
ZUCCHERO RAFFINATO	
DI CANNA	
DOLCIFICANTE	
ALTRO	
CRACKER	
BIANCHI	
INTEGRALI	
BIANCHI	
AI CEREALI	
SALATI	
ALTRO	
GRISSINO	
BIANCHI	
INTEGRALI	
ALTRO	
FETTE BISCOTTATE	
BIANCHE	
INTEGRALI	
AI CEREALI	
ALTRO	
MARMELLATA	
TIPO	
SALUTI	
TIPO	
FORMAGGI	
TIPO	
PANE	
INTEGRALE	
BIANCO	
AI CEREALI	
ALTRO	
CEREALI	
TIPO	
FRUTTA	
FRUTTA SECCA	
FRUTTA FRESCA	
FRUTTA DI STAGIONE	

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750491  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....

SOD .....

Padiglione xx (denominazione)

tel. 055 794... - fax 055 794...

.....@aou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI

**PRANZO / CENA**

SEMPRE  
QUALCHE VOLTA  
MAI

**PRIMI PIATTI**

ALIMENTI	QUANTITA'	P	C
CEREALI E DERIVATI			
PASTA			
PASTA INTEGRALE			
RISO			
CRUSCA			
FARRO			
ORZO			
ALTRO			
PANE			
INTEGRALE			
BIANCO			
AI CEREALI			
ALTRO			
SOSTITUTI DEL PANE			
CRACKERS			
GRISSINI			
FRISSELLE			
TARALLINI			
ALTRO			
PIZZA			
MINISTRINE			
MINISTRONE			
ALTRO			

**SECONDI PIATTI**

SEMPRE  
QUALCHE VOLTA  
MAI

ALIMENTI	QUANTITA'	P	C
CARNE ROSSA			
TIPO			
CARNE BIANCA			
TIPO			
CARNE PROCESSATA			
TIPO			
PESCE FRESCO			
PESCE SURGELATO			
PESCE IN SCATOLA			
PREPARATI A BASE DI PESCE			
UOVA			
SODE			
COQUE			
FRITTE			
FRITTATA			
ALTRO			

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aoou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@aoou-careggi.toscana.it



**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



**CONTORNI**

AD OGNI PASTO  
SOLO A PRANZO  
SOLO A CENA  
RARAMENTE  
MAI

ALIMENTI	QUANTITA'	P	C
VERDURE CRUDE			
TIPO			
VERDURE COTTE			
TIPO			
LEGUMI FRESCHI			
TIPO			
LEGUMI IN SCATOLA			
TIPO			
LEGUMI SECCHI			
TIPO			
INSALATA VERDE			
INSALATA ROSSA			
INSALATA MISTA			
PATATE			
FRITTE			
ARROSTO			
LESSE			
PURE'			
ORTAGGI			
TIPO			
LATTICINI			
TIPO			
ALTRO			

**FRUTTA**

QUANTE VOLTE AL GIORNO

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

ALIMENTI	QUANTITA'	C	S	P	M	C
FRUTTA FRESCA						
MELE						
PERE						
BANANE						
KIWI						
AGRUMI						
ALTRO						
SPREMUTE DI AGRUMI						
FRUTTA COTTA						
TIPO						
FRUTTA SECCA						
ALTRO						

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Sede legale: Largo G. A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
Tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
.....@aou-careggi.toscana.it

**DOLCI**

QUANTE VOLTE AL GIORNO

1	2	3	4	5					
---	---	---	---	---	--	--	--	--	--

ALIMENTI	QUANTITA'
BISCOTTI	
DOLCI FARCITI	
CON:	
DOLCI NON FARCITI	
CIOCCALATO	
TIPO	
SNACKS	
TIPO	
GELATO	
BARRETTE	
ALTRO	

BEVANDE	QUANTITA'
ACQUA FRIZZANTE	
ACQUA MINERALE	
VINO	
BIRRA	
SUPERALCOLICI	
BEVANDE FRIZZANTI	
ALTRO	

CONDIMENTI	QUANTITA'
OLIO DI OLIVA	
OLIO DI GIRASOLI ,MAIS ,SOIA	
OLIO DI ARACHIDI	
OLIO DI SEMI VARI NON SPECIFICATO	
BURRO	
MARGARINA	
PANNA, BESCIAAMELLA ,LARDO O STRUTTO	
SPEZIE	
TIPO	
NIENTE	
ALTRO	

C'È QUALCHE ALTRO ALIMENTO O BEVANDA NON ALCOLICA CHE CONSUMA ABITUALMENTE (TUTTI I GIORNI)?

CONSUMO < 1 AL GIORNO

CONSUMO 1-3 VOLTE AL GIORNO

IL PAZIENTE NON RICORDA LA QUANTITÀ



SOD NUTRIZIONE CLINICA
DIRETTORE
Prof. ALESSANDRO CASINI



ABITUDINI ALIMENTARI

RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA A BASE DI CANNABIS SONO CAMBIATE?

SI NO

COSA È CAMBIATO?

APPETITO

NAUSEA

PERDITA DI PESO SE SI QUANTO..... IN QUANTO TEMPO.....

AUMENTO DI PESO SE SI QUANTO..... IN QUANTO TEMPO.....

LA SUA DIETA E' CAMBIATA?

SI NO

SE SI IN COSA

.....
.....
.....

LE SUE ABITUDINI ALIMENTARI SI SONO MODIFICATE DURANTE O DOPO IL TRATTAMENTO CON LA CANNABIS?

- 1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATE
2. MEDIAMENTE PEGGIORATE
3. LIEVEMENTE PEGGIORATE
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATE
6. MEDIAMENTE MIGLIORATE
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATE

DURANTE IL TRATTAMENTO CON LA CANNABIS HA DIMOSTRATO UNA VARIAZIONE DEL SUO PESO ABITUALE?

SI NO

IN CHE MODO?

AUMENTATO, DI QUANTO..... IN QUANTO TEMPO.....

DIMINUITO, DI QUANTO..... IN QUANTO TEMPO.....

LO INDICHI SECONDO UNA SCALA CHE VA DA 1 A 7

- 1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATO
2. MEDIAMENTE PEGGIORATO
3. LIEVEMENTE PEGGIORATO
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATO
6. MEDIAMENTE MIGLIORATO
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATO

DURANTE IL TRATTAMENTO CON LA CANNABIS HA MANIFESTATO UNA MAGGIOR PREFERENZA O UN MAGGIOR RIFIUTO VERSO ALCUNI CIBI RISPETTO AD ALTRI?

SI NO

SE SI, QUALI?

.....
.....
.....

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Sede legale: Largo G.A. Brambilla 3 - 50134 FIRENZE
C.F. e P.I.: 04612750491
Tel. 055 794.111 (centralino)
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....
SOD .....
Padiglione xx (denominazione)
tel. 055 794... - fax 055 794...
.....@aou-careggi.toscana.it



**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



L'ASSUNZIONE DELLA CANNABIS INFLUENZA CON IL SENSO DI SAZIETA'?

- SI NO  
SE SI, QUANDO?  
A DIGIUNO  
A STOMACO PIENO

**ATTIVITÀ DI BASE DELLA VITA QUOTIDIANA (BADL) RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS SONO CAMBIATE?**

- SI NO

<p><b>1 FARE IL BAGNO</b> (VASCA, DOCCIA, SPUGNATURE) FA IL BAGNO DA SOLO (ENTRA ED ESCE DALLA VASCA DA SOLO). HA BISOGNO DI ASSISTENZA SOLTANTO NELLA PULIZIA DI UNA PARTE DEL CORPO (ES. DORSO). HA BISOGNO DI ASSISTENZA PER PIÙ DI UNA PARTE DEL CORPO.</p>
<p><b>2 VESTIRSI</b> (PRENDERE I VESTITI DALL'ARMADIO E/O CASSETTI, INCLUSA BIANCHERIA INTIMA, VESTITI, USO DELLE ALLACCIATURE E/O DELLE) PRENDE I VESTITI E SI VESTE COMPLETAMENTE SENZA BISOGNO DI ASSISTENZA. PRENDE I VESTITI E SI VESTE SENZA BISOGNO DI ASSISTENZA ECCETTO CHE PER ALLACCIARE LE SCARPE. HA BISOGNO DI ASSISTENZA NEL PRENDERE I VESTITI O NEL VESTIRSI OPPURE RIMANE PARZIALMENTE O COMPLETAMENTE SVESTITO.</p>
<p><b>3 TOILETTE</b> (ANDARE NELLA STANZA DA BAGNO PER LA MINZIONE E L'EVACUAZIONE, PULIRSI, RIVESTIRSI) VA IN BAGNO, SI PULISCE E SI RIVESTE SENZA BISOGNO DI ASSISTENZA (PUÒ UTILIZZARE MEZZI DI SUPPORTO COME BASTONE, DEAMBULATORE O SEGGIOLA A ROTELLE, PUÒ USARE VASO DA NOTTE O COMODA SVUOTANDOLI AL MATTINO). HA BISOGNO DI ASSISTENZA NELL'ANDARE IN BAGNO O NEL PULIRSI O NEL RIVESTIRSI O NELL'USO DEL VASO DA NOTTE O DELLA COMODA. NON SI RECA IN BAGNO PER L'EVACUAZIONE.</p>
<p><b>4 SPOSTARSI</b> SI SPOSTA DENTRO E FUORI DAL LETTO ED IN POLTRONA SENZA ASSISTENZA (EVENTUALMENTE CON CANADESI O DEAMBULATORE) COMPIE QUESTI TRASFERIMENTI SE AIUTATO. ALLETTATO, NON ESCE DAL LETTO.</p>
<p><b>5 CONTINENZA DI FECI E URINE</b> CONTROLLA COMPLETAMENTE FECI E URINE. "INCIDENTI" OCCASIONALI. NECESSITA DI SUPERVISIONE PER IL CONTROLLO DI FECI E URINE, USA IL CATETERE, È INCONTINENTE.</p>
<p><b>6 ALIMENTAZIONE</b> SENZA ASSISTENZA. ASSISTENZA SOLO PER TAGLIARE LA CARNE O IMBURRARE IL PANE. RICHIEDE ASSISTENZA PER PORTARE IL CIBO ALLA BOCCA O VIENE NUTRITO PARZIALMENTE O COMPLETAMENTE PER VIA PARENTERALE.</p>

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
Tel. 055 794.111 (centralino)  
aou@ao-u-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@aou-careggi.toscana.it



**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



CONSIDERANTO L' ATTIVITÀ DI BASE DELLA VITA QUOTIDIANA DALL'ASSUNZIONE DELLA CANNABIS E' CAMBIATO QUALCOSA? **SI NO**

SE SI LO INDICHI SECONDO UNA SCALA DA 1 A 7

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

**SONNO E STATO MENTALE  
NEL COMPLESSO SI RITIENE SODDISFATTO DELLA QUALITÀ DEL SUO SONNO?**

SI NO

QUANTE ORE DORME A NOTTE?

PIU DI 8      TRA 8 E 6      MENO DI 6  
E' SODDISFATTO DELLA QULITA' DEL SONNO?

MOLTO                      ABBASTANZA                      POCO                      PER NULLA

SI SVEGLIA RIPOSATO?

SI NO

IN PASSATO DORMIVA MEGLIO?

SI NO

SE SI, LO RICOLLEGA A QUALCHE EVENTO PARTICOLARE?

.....  
.....  
.....

E' CAMBIATA QUALCOSA PER QUANTO RIGUARDA IL **SONNO** DA QUANDO ASSUME CANNABIS?

SI NO

SE SI,      IN MEGLIO      IN PEGGIO

LO INDICHI SECONDO UNA SCALA CHE VA DA 1 A 7

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

FA ABITUALMENTE IL PISOLINO?

SI NO

DURANTE IL GIORNO HA SPESSO COLPI DI SONNO?

SI NO

ASSUME FARMACI CHE POSSONO INTERFERIRE CON LA VIGILANZA (A SCOPO IPNOTICO O ALTRO)?

SI NO

SE SI QUALI

.....  
.....  
.....

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750491  
Tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794. .... - fax 055 794. ....  
.....@aou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



SOFFRE/HA SOFFERTO DI **DOLORI ADDOMINALI**?

SI NO

COME GIUDICHI IN UNA SCALA DA 1 A 7 LA SEVERITÀ DEL SINTOMO **DOLORE ADDOMINALE**  
(MOLTO GRAVE=INSODDISFATTO; OTTIMA=SODDISFATTO)

1. MOLTO GRAVE
2. MODERATAMENTE GRAVE
3. LIEVEMENTE GRAVE
4. APPENA TOLLERABILE
5. TOLLERABILE
6. BUONA
7. OTTIMA

LA SINTOMATOLOGIA CORRELATA AL SINTOMO **DOLORE ADDOMINALE** RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS È CAMBIATA?

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

SOFFRE/HA SOFFERTO DI **GONFIORE ADDOMINALE**?

SI NO

COME GIUDICHI IN UNA SCALA DA 1 A 7 LA SEVERITÀ DEL SINTOMO **GONFIORE (TENSIONE) ADDOMINALE** (MOLTO GRAVE=INSODDISFATTO; OTTIMA=SODDISFATTO)

1. MOLTO GRAVE
2. MODERATAMENTE GRAVE
3. LIEVEMENTE GRAVE
4. APPENA TOLLERABILE
5. TOLLERABILE
6. BUONA
7. OTTIMA

LA SINTOMATOLOGIA CORRELATA AL SINTOMO **GONFIORE (TENSIONE) ADDOMINALE** RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS È CAMBIATA? SI NO

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@ao-u-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@aou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



SOFFRE/HA SOFFERTO DI **STIPSI**?

SI NO

COME GIUDICHI IN UNA SCALA DA 1 A 7 LA SEVERITÀ DEL SINTOMO **CONSISTENZA DELLE FECI** (MOLTO GRAVE=INSODDISFATTO; OTTIMA=SODDISFATTO)

1. MOLTO GRAVE
2. MODERATAMENTE GRAVE
3. LIEVEMENTE GRAVE
4. APPENA TOLLERABILE
5. TOLLERABILE
6. BUONA
7. OTTIMA

LA SINTOMATOLOGIA CORRELATA AL SINTOMO **CONSISTENZA DELLE FECI** RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS È CAMBIATA?

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

SOFFRE/HA SOFFERTO DI **STANCHEZZA**?

SI NO

COME GIUDICHI IN UNA SCALA DA 1 A 7 LA SEVERITÀ DEL SINTOMO **STANCHEZZA** (MOLTO GRAVE=INSODDISFATTO; OTTIMA=SODDISFATTO)

1. MOLTO GRAVE
2. MODERATAMENTE GRAVE
3. LIEVEMENTE GRAVE
4. APPENA TOLLERABILE
5. TOLLERABILE
6. BUONA
7. OTTIMA

LA SINTOMATOLOGIA CORRELATA AL SINTOMO **STANCHEZZA** RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS È CAMBIATA?

SI NO

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
Tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - Fax 055 794...  
.....@aou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
Prof. ALESSANDRO CASINI



SOFFRE/HA SOFFERTO DI **NAUSEA**?

SI NO

COME GIUDICHI IN UNA SCALA DA 1 A 7 LA SEVERITÀ DEL SINTOMO **NAUSE** (MOLTO GRAVE=INSODDISFATTO; OTTIMA=SODDISFATTO)

1. MOLTO GRAVE
2. MODERATAMENTE GRAVE
3. LIEVEMENTE GRAVE
4. APPENA TOLLERABILE
5. TOLLERABILE
6. BUONA
7. OTTIMA

LA SINTOMATOLOGIA CORRELATA AL SINTOMO **NAUSEA** RISPETTO A PRIMA DI INIZIARE LA CANNABIS È CAMBIATA? SI NO

1. NOTEVOLMENTE PEGGIORATA
2. MEDIAMENTE PEGGIORATA
3. LIEVEMENTE PEGGIORATA
4. NESSUN CAMBIAMENTO
5. LIEVEMENTE MIGLIORATA
6. MEDIAMENTE MIGLIORATA
7. NOTEVOLMENTE MIGLIORATA

**RITIENE CHE I PRODOTTI DI TIPO NATURALI RISPETTO AI FARMACI CONVENZIONALI SIANO:**

PIU EFFICACI                      UGUALMENTE EFFICACI                      MENO EFFICACI

**RITIENE CHE I PRODOTTI A BASE DI CANAPA RISPETTO A FARMACI CONVENZIONALI SIANO:**

PIU EFFICACI                      UGUALMENTE EFFICACI                      MENO EFFICACI

**RITIENE CHE I PRODOTTI NATURALI RISPETTO AI FARMACI CONVENZIONALI SIANO :**

PIU SICURI                      UGUALMENTE SICURI                      MENO SICURI

**RITIENE CHE I PRODOTTI A BASE DI CANAPA RISPETTO AI FARMACI CONVENZIONALI SIANO**

PIU SICURI                      UGUALMENTE SICURI                      MENO SICURI

**LA SUA OPINIONE SULL'UTILIZZO DELLA CANNABIS PRIMA DEL SUO USO NEL TRATTAMENTO TERAPEUTICO ERA:**

NEGATIVO                      INDIFFERENTE                      POSITIVO

**DOPO LA SUA ESPERIENZA NE CONSIGLIERESTI L'USO PER LO STESSO TRATTAMENTO PATOLOGICO?**

SI NO

**HA RICEVUTO O TRAVOTA AVVERTENZE SUI RISCHI DI EVENTUALI PRODOTTI NATURALI A BASE DI ERBE**

SI NO

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I. - 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aoou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....  
SOD .....  
Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - fax 055 794...  
@aoou-careggi.toscana.it



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**

**SOD NUTRIZIONE CLINICA**  
DIRETTORE  
*Prof. ALESSANDRO CASINI*



**E' MAI CAPITATO DI AVERE EFFETTI AVVERSI USANDO PRODOTTI A BASE DI ERBE**

SI NO  
SE SI, QUALI

.....  
.....  
.....

**PER QUALI PRODOTTI**

.....  
.....  
.....

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**  
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE  
C.F. e P.I.: 04612750481  
tel. 055 794.111 (centralino)  
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it  
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento .....

SOD .....

Padiglione xx (denominazione)  
tel. 055 794... - Fax 055 794...  
.....@aou-careggi.toscana.it

## 4.5. Dalla prescrizione alla preparazione

Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono disciplinate dall'articolo 5 del DL 01.02.1998, n. 23, convertito dalla legge 08.04.1998, n.94 e successive modificazioni e interpretazioni conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n.23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria.

Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dal Bureau voor Medicinale Cannabis del Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport olandese.

Tali prodotti, denominati Bedrocan, Bediol, Bedrobinol e Bedica, sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni Internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'International Narcotics Control Board (INCB), ma sono sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali a uso umano.

*Commi 3 e 4 dell'articolo 5 della legge 8 aprile 1998, n.94*

3. Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.
4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'ASL o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della Sanità per le opportune verifiche.

### *Consenso informato*

La prescrizione di derivati della cannabis per indicazioni differenti è da ritenersi una prescrizione off-label, perciò il medico deve ottenere il consenso informato da parte del paziente e deve riportare sulla ricetta (non ripetibile) un codice numerico o alfanumerico in un luogo del nome del paziente.

### *Posologia*

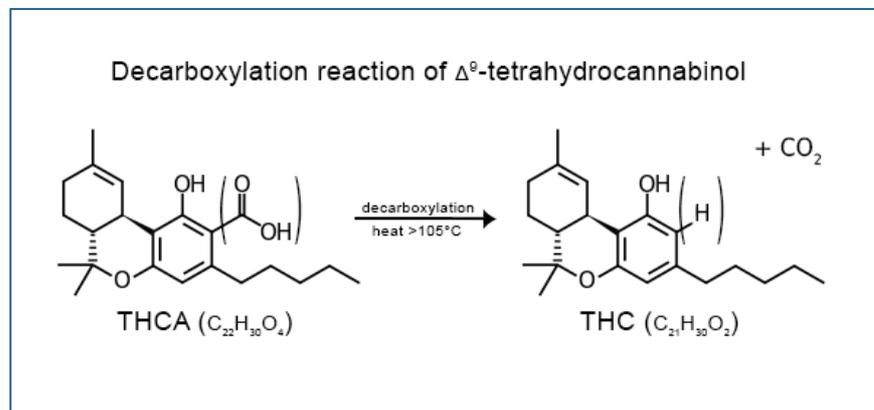
I cannabinoidi, essendo liposolubili, si accumulano nel tessuto adiposo, che li rilascia lentamente. Non sono da ritenersi inefficaci, quindi, le prime somministrazioni che predispongono l'organismo a un progressivo rilascio del principio attivo da parte del tessuto

adiposo innalzando la frazione libera circolante. Anche per questo motivo è consigliabile iniziare con dosaggi bassi, somministrando il principio attivo per 7-10 giorni prima di variare il dosaggio. Se si usa una preparazione di cannabis naturale, le dosi devono essere pesate con precisione e prese nello stesso modo. Come con gli oppioidi, alcuni effetti collaterali possono diminuire dopo pochi giorni o settimane, aumentando la tolleranza.

Se assunta oralmente la cannabis esplica i suoi effetti dopo 30-90 minuti, raggiungendo l'apice dopo circa 2-3 ore. L'effetto tende a prolungarsi per altre 4-8 ore. L'eliminazione è lenta e progressiva. Si raccomanda di non "fumare" i prodotti, in quanto la combustione determina una notevole perdita di principio attivo (fino al 40%), anche se la via inalatoria permette un rapido assorbimento del principio attivo e una rapida evidenza dell'effetto (circa in 15 minuti).

#### 4.6. Assunzione e conservazione della preparazione

Le modalità di assunzione sono due: orale e inalatoria. Un fattore di tutte le modalità di somministrazione è la fase di riscaldamento (oltre 90°C), essenziale per la conservazione dei cannabinoidi acidi in neutri, farmacologicamente più attivi.



**Figura 5:** Rappresentazione del passaggio dal THCA al THC, mediante decarbossilazione

##### **Assunzione per via orale**

L'infiorescenza di cannabis viene preparata in forma di tè o, più precisamente, decotto. Il Bedrocan (*Cannabis flos* 19% THC) è la varietà più adatta per la preparazione del decotto. Nel 2006, il Bureau Cannabis del ministero della salute olandese ha definito un protocollo standard per la preparazione del tè di cannabis:

*Aggiungere 1,0 g di cannabis a 1,0 L di acqua bollente e lasciare cuocere a fuoco basso per 15 minuti. Filtrare le parti solide mediante un comune setaccio da tè. Il tè*

*può essere consumato immediatamente o conservato in una bottiglia chiuso in frigorifero per 5 giorni. Possiamo usare anche il latte al posto del tè.*

I livelli di THC e THCA rimangono molto simili sia immediatamente la preparazione che dopo 5 giorni di conservazione nel frigo. Diminuendo il volume del tè, non si influenza la composizione del preparato finale.

L'uso di una quantità di cannabis più elevata rispetto al proprio al preparato standard (1,5 g invece di 1 g) non ha aumentato la concentrazione in acqua di THC o THCA. Al contrario, l'utilizzo di metà della quantità usuale di cannabis (0,5 g) ha prodotto la diminuzione della concentrazione di THC e THCA di circa metà rispetto allo standard;

Variando il tempo di ebollizione da 10 a 30 minuti è stato registrato solo un leggero effetto sul livello di THCA, al contrario il livello di THC è aumentato, risultando dipendente dal livello di ebollizione.

Questi tre risultati sono frutto dello studio Cannabis tea revisited: A systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea (2007).

### ***Assunzione per via inalatoria***

L'inalazione agisce più in fretta rispetto alla via orale e il suo effetto è sicuramente più forte di quello del decotto. Inoltre il dosaggio è più facilmente regolabile. I vaporizzatori riscaldano la cannabis a una temperatura controllata alla quale i principi attivi (THC e altri cannabinoidi) passano allo stato di vapore che, non essendo prodotto dalla combustione, produce pochissimo catrame. Il vapore della cannabis viene inalato allo stesso modo in cui si inala il fumo, ma senza gli effetti collaterali del fumo. Dato che il THC viene rilasciato senza combustione, nulla viene perso per sovracombustione (come accade quando la cannabis viene fumata), permettendo un consumo più efficiente della quantità prescritta di cannabis. La possibilità di ottenere lo stesso effetto utilizzando una quantità minore di cannabis rende l'acquisto di un vaporizzatore una scelta economica. I cannabinoidi evaporano a temperature superiori a 185 °C, formando un aerosol inalabile e facilmente respirabile, con goccioline la cui grandezza media (MMAD) è pari a 0.64 µm. Le goccioline arrivano agli alveoli polmonari e il composto entra nella circolazione sanguigna (assorbimento sistemico). Con l'inalazione, i cannabinoidi richiedono circa 1-2 minuti per fare effetto. L'effetto dura per circa 2-4 ore. Le condizioni ambientali nelle quali vengono garantite la caratteristica dell'aerosol indicate sono: temperatura ambiente da +10 °C a +40 °C; umidità relativa dell'aria ambiente: dal 30 all'80%; pressione atmosferica: da 700 a 1060 hPa.

Per ottenere un dosaggio riproducibile con buona efficienza, si raccomanda di vaporizzare piccole quantità (100 mg) ad alta temperatura (210 °C) in un unico pallone.

La vaporizzazione offre il vantaggio di un rapido assorbimento del principio attivo nel flusso sanguigno e permette ai pazienti di determinare in modo agevole e autonomo il dosaggio, minimizzando il rischio di sovra- e sottodosaggio ed evitando i danni del fumo.

#### **4.7. Analisi statistica**

I dati estrapolati sono stati analizzati, mediante elaborazione di “campi” (selezionati ad hoc e privi di dati personali e/o sensibili) di un file Excel appositamente creato per il progetto. Un’analisi statistica descrittiva è stata effettuata riportando in grafici e tabelle di frequenza per le variabili di tipo categorico o in tabelle contenenti Media, Deviazione Standard (DS), Mediana, valore Minimo e Massimo, per variabili di tipo continuo. Le terapie farmacologiche e non farmacologiche in atto al momento dell’inclusione nello studio sono state presentate in tabelle di frequenza. Per i confronti tra gruppi saranno usati il test di Wilcoxon Mann-Whitney, il test esatto di Fisher (a due code) per i confronti tra percentuali.



## **5. Risultati**



## 5.1 L'utilizzo dei farmaci cannabinoidi

Lo scopo di questa tesi è stato quello di stimare l'uso di farmaci cannabinoidi in un campione di pazienti affetti da varie patologie. A tale scopo, in collaborazione con il Centro di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e con il Centro per la Medicina Integrativa della AOU Careggi-Università di Firenze, è stato preparato un questionario sull'utilizzo dei farmaci cannabinoidi, e successivamente somministrato ai pazienti che afferivano alle Cure Palliative e Terapia del Dolore (Firenze), oppure telefonicamente per tutti gli altri pazienti che avevano difficoltà a recarsi nel centro. Lo studio, denominato SENECA (Studio osservazionale per la valutazione degli Effetti sulla qualità della vita e le abitudini Nutrizionali dei pazienti in trattamento con Cannabis) ha l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e sicurezza del trattamento a base di cannabis medicinale e di ottenere un quadro della qualità della vita del paziente in terapia con cannabis. Il presente studio osservazionale si prefigge i seguenti obiettivi:

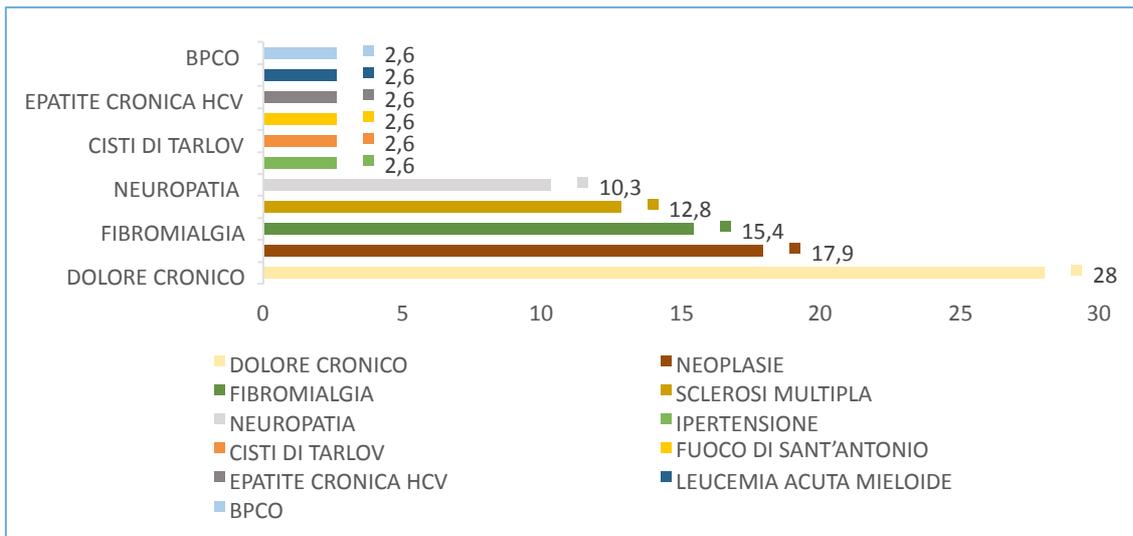
- efficacia del trattamento a base di cannabis terapeutica,
- valutazione dello stile di vita,
- reazioni avverse post-utilizzo di cannabis,
- analisi delle reazioni avverse (ADRS) correlate all'uso del farmaco oggetto di studio e di eventuali interazioni con altri farmaci nei pazienti tramite valutazioni clinico/farmacologiche.

### 1. Descrizione della popolazione a tempo 0

La popolazione nello studio SENECA consisteva di un totale di 40 soggetti con età media di 57,10  $\pm$  13,6 anni (media  $\pm$  deviazione standard) e un peso medio di 69,8  $\pm$  16,1 Kg. Tutti i partecipanti presentavano malattie croniche con la frequenza rappresentata dalla **Figura 6**.

MALATTIA	FREQUENZA
DOLORE CRONICO	12
NEOPLASIE	7
FIBROMIALGIA	6
SCLEROSI MULTIPLA	5
NEUROPATIA	4
IPERTENSIONE	1
CISTI DI TARLOV	1
FUOCO DI SANT'ANTONIO	1
EPATITE CRONICA HCV	1
LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	1
BPCO	1

**Figura 6:** Tipo di malattie e frequenza delle stesse nei soggetti coinvolti

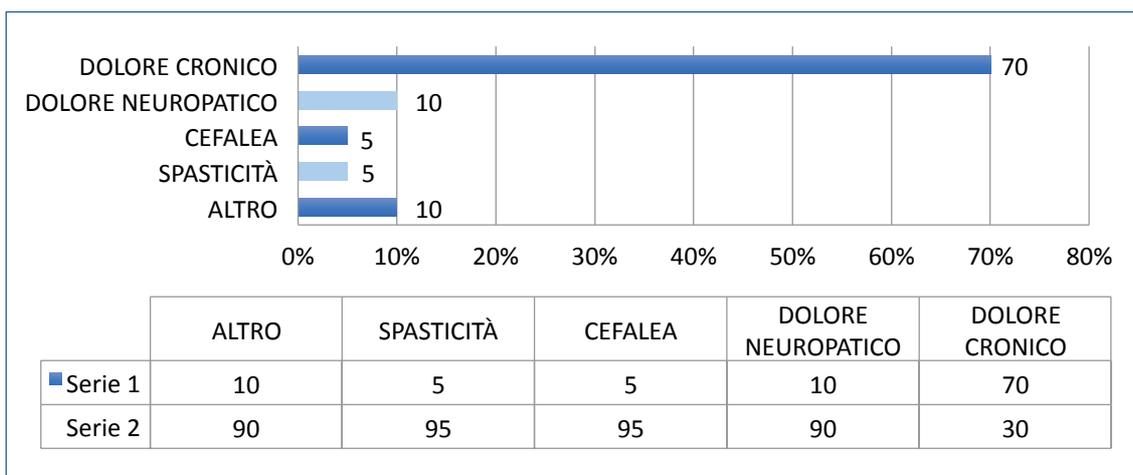


**Figura 7:** Percentuale delle malattie presenti nei soggetti coinvolti

La **Figura 7** rappresenta la distribuzione delle patologie nella popolazione dei soggetti di questo studio da cui si osservava che il 28% dei pazienti facenti parte dello studio soffrivano di dolore cronico.

Tutti i soggetti presentavano nel loro piano terapeutico un certo numero di farmaci, la media dei farmaci presenti nei piani terapeutici corrisponde a  $3,9 \pm 2,7$ .

Nella maggioranza dei pazienti il dolore era dolore cronico (70%), come indicato in **Figura 8**. Tutti i soggetti dello studio erano trattati con cannabis per il trattamento del dolore.



**Figura 8:** Percentuale delle malattie presenti nei soggetti coinvolti trattate con cannabis

**Tabella 1:** Frequenza dei vari tipi di dolore nei soggetti del presente studio

TRATTAMENTO	FREQUENZA	PERCENTUALE
DOLORE CRONICO	28	70%
DOLORE NEUROPATICO	4	10%
CEFALEA	2	5%
SPASTICITA'	2	5%
ALTRO	4	10%

(Altro=Diabete-Leucemia-Fuoco di Sant'Antonio-Nervi al braccio)

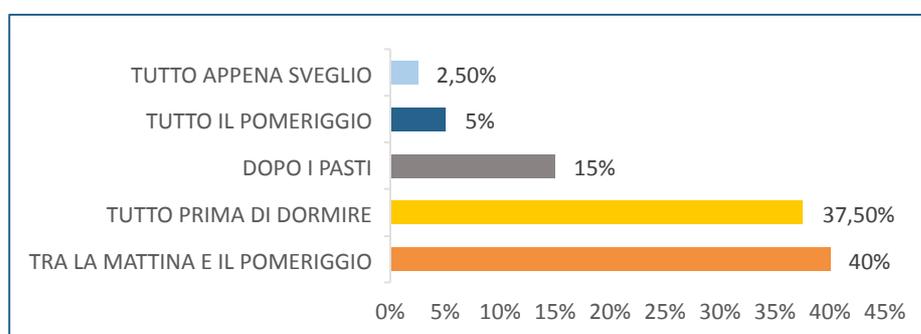
Esistono svariate modalità di somministrazione della cannabis, ma nel nostro studio la maggior parte dei partecipanti assumeva la cannabis come decotto (preparato come descritto nei Metodi), come indicato in **Tabella 1**. La percentuale dei soggetti che assumevano cannabis sotto forma di decotto era dell'82.5%. Il dosaggio medio era  $163 \pm 128$  mg.

**Tabella 2:** Modalità di assunzione

MODALITA'	FREQUENZA	PERCENTUALE
DECOTTO	33	82.5%
OLIO	6	15%
VAPORIZZATORE	1	2.5%

La **Tabella 2** riporta le modalità di assunzione della cannabis dai soggetti considerati nello studio con le frequenze e la percentuale. La Tabella mostra che nella maggior parte dei pazienti la cannabis veniva assunta attraverso il decotto, ma una percentuale inferiore dei pazienti la assumeva attraverso gocce e una piccolissima parte tramite l'utilizzo del vaporizzatore.

Tutti i soggetti dovevano seguire sempre la stessa modalità di somministrazione e dovevano rispettare l'orario di assunzione, come indicato nei metodi. Come si osserva in Tabella 5 il 40% dei soggetti seguiva la modalità di somministrazione bi-giornaliera, una volta il mattino e una volta il pomeriggio.

**Figura 9:** Orario di assunzione

Dal punto di vista nutrizionale il 60% dei soggetti dichiarava di seguire una dieta mediterranea, il 22,5% nessuna dieta specifica, il 10% seguiva una dieta proteica ed iperproteica, il 5% dieta vegana mentre il 2,5% dieta vegetariana, con 3 pasti al giorno per il 60% dei pazienti, 4 pasti al giorno per il 15%, 5 pasti al giorno per il 12,5%, 2 pasti al giorno per il 10% e ben 6 pasti al die per il 2,5% dei pazienti.

Nello studio sono stati considerati aspetti quali:

- Dolore Addominale
- Gonfiore addominale
- Stipsi
- Stanchezza
- Nausea

**Tabella 3: severità della sintomatologia algica**

SINTOMO	FREQUENZA	PERCENTUALE	GRADO D'INTENSITA' GRAVE (1-2-3)	GRADO D'INTENSITA' TOLLERABILE (4-5)	GRADO D'INTENSITA' BUONO (6-7)
<b>DOLORE ADDOMINALE</b>	13	32,5%	20%	12,5%	0%
<b>GONFIORE ADDOMINALE</b>	22	55%	30%	25%	0%
<b>STIPSI</b>	21	52,5%	25%	25%	2,5%
<b>STANCHEZZA</b>	32	80%	52,5%	22,5%	5%
<b>NAUSEA</b>	14	35%	25%	7,5%	2,5%

La **Tabella 3** indica la severità dei sintomi per i soggetti dello studio a tempo 0.

La descrizione del grado d'intensità è stato ricavato da una scala a 7 punti e i risultati ottenuti sono stati riportati sotto tre gruppi.

Grado 1-2-3= gradi d'intensità grave

Grado 4-5= gradi d'intensità tollerabile

Grado 6-7= gradi d'intensità buono

Come possiamo vedere dalla tabella tutti i pazienti dello studio presentavano sintomi che possono compromettere la qualità della vita.

**Tabella 4: Dolore addominale**

GRADO D'INTENSITA' dolore addominale	FREQUENZA	%VALIDA
1 = MOLTO GRAVE	3	23%
2 = MODERATAMENTE GRAVE	3	23%
3 = LIEVEMENTE GRAVE	2	15.5%
4 = APPENA TOLLERABILE	1	7.7%
5 = TOLLERABILE	4	31%
6 = BUONA	0	0
7 = OTTIMA	0	0

La **Tabella 4** riporta la severità dei sintomi, nei soggetti dello studio, del dolore addominale. Emerge che per la maggioranza delle persone questo è un dolore tollerabile, ma è anche vero che per le altre esso rappresenta un dolore grave, con 0 persone che riferiscono un'intensità del dolore ottima o buona.

**Tabella 5: Gonfiore addominale**

GRADO D'INTENSITA' gonfiore addominale	FREQUENZA	%VALIDA
1 = MOLTO GRAVE	3	13.63%
2 = MODERATAMENTE GRAVE	5	22.72%
3 = LIEVEMENTE GRAVE	4	18.18%
4 = APPENA TOLLERABILE	4	18.18%
5 = TOLLERABILE	6	27.27%
6 = BUONA	0	0
7 = OTTIMA	0	0

La **Tabella 5** riporta la severità dei sintomi, nei soggetti dello studio, del gonfiore addominale. Emerge che per la maggioranza delle persone questo è un dolore tollerabile (27.27%), ma è anche vero che per le altre esso rappresenta un dolore grave, con 0 persone che riferiscono un'intensità del dolore ottima o buona. C'è un'altra grande parte che manifesta un dolore moderatamente grave con il 22,72%.

**Tabella 6: Nausea**

GRADO D'INTENSITA' nausea	FREQUENZA	%VALIDA
1 = MOLTO GRAVE	2	14.2%
2 = MODERATAMENTE GRAVE	2	14.2%
3 = LIEVEMENTE GRAVE	6	42.9%
4 = APPENA TOLLERABILE	2	14.2%
5 = TOLLERABILE	1	7.4%
6 = BUONA	1	7.4%
7 = OTTIMA	0	0

La **Tabella 6** riporta la severità dei sintomi, nei soggetti dello studio, della nausea. Emerge che per

la grande maggioranza delle persone questo è un dolore lievemente grave (42.9%), poi non c'è nessuna persona che riferisce un'intensità del dolore ottima.

**Tabella 7: Stanchezza**

GRADO D'INTENSITA' (Stanchezza)	FREQUENZA	%VALIDA
1 = MOLTO GRAVE	4	12.5%
2 = MODERATAMENTE GRAVE	11	34.3%
3 = LIEVEMENTE GRAVE	6	18.7%
4 = APPENA TOLLERABILE	3	9.3%
5 = TOLLERABILE	6	18.7%
6 = BUONA	2	6.2%
7 = OTTIMA	0	0

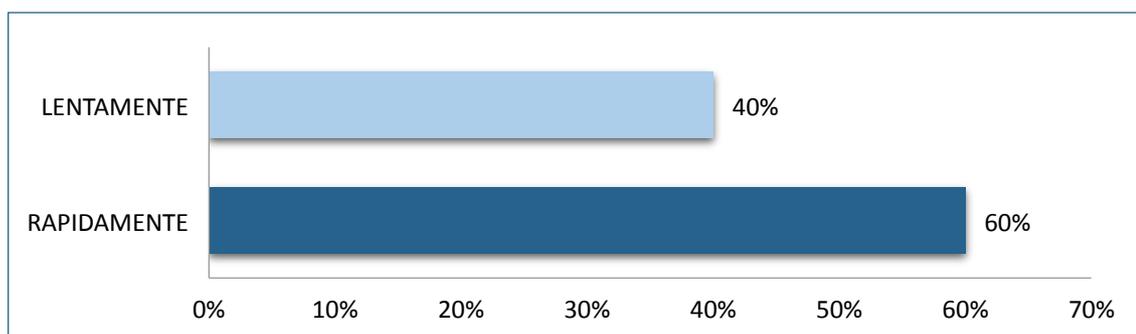
Questa tabella rappresenta la severità dei sintomi, nei soggetti dello studio, del stanchezza. Emerge che per la maggioranza delle persone questo è un dolore moderatamente grave, con 0 persone che riferiscono un'intensità del dolore ottima.

## 5.2 Valutazione post trattamento e variazione delle condizioni

Il trattamento farmacologico con cannabis è stato seguito per una media di circa 8 mesi corrispondenti a 250 giorni  $\pm$  220,7 con frequenza espressa in **Tabella 8**.

**Tabella 8: Trattamento farmacologico con cannabis**

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	30	2	5,0	5,0
	60	2	5,0	5,0
	80	1	2,5	2,5
	90	5	12,5	12,5
	100	1	2,5	2,5
	120	3	7,5	7,5
	150	6	15,0	15,0
	180	1	2,5	2,5
	200	2	5,0	5,0
	220	1	2,5	2,5
	250	1	2,5	2,5
	270	1	2,5	2,5
	300	2	5,0	5,0
	350	3	7,5	7,5
	360	1	2,5	2,5
	365	2	5,0	5,0
	370	1	2,5	2,5
	400	1	2,5	2,5
	480	1	2,5	2,5
	750	1	2,5	2,5
800	1	2,5	2,5	
1095	1	2,5	2,5	
Totale	40	100,0	100,0	100,0



**Figura 10:** Tempo d'azione della cannabis

La **Figura 10** rappresenta il tempo d'azione del cannabis sull'organismo della popolazione presa in esame. Essa evidenzia che la maggioranza dei pazienti ha manifestato effetti in un intervallo di tempo relativamente breve.

**Tabella 9:** modifiche al dosaggio

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
<b>Validi</b>	0	11	27,5	27,5	27,5
	1	29	72,5	72,5	100,0
Totale		40	100,0	100,0	

La **Tabella 9** riporta le modifiche al dosaggio di cannabis. Nonostante tutti gli aspetti positivi, il 72,5% della popolazione in esame ha dovuto apportare variazioni del dosaggio dove 0 indica nessuna modifica e 1 modifiche del dosaggio. Pertanto il 27,5% della popolazione non ha avuto la necessità di modificare il proprio piano terapeutico, mentre il 72,5% ha dovuto modificare il piano terapeutico.

**Tabella 10:** Variazione del dosaggio (Aumentando o diminuendo la dose)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
<b>Validi</b>	0	0	25,0	25,6	25,6
	1	29	72,5	74,4	100,0
Totale		29	100,0	100,0	

0 diminuzione della dose 1 aumento della dose

Questa tabella rappresenta le variazioni del dosaggio di cannabis, del 72,5% della popolazione, dove 0 indica nessuna modifica e 1 modifiche del dosaggio. Emerge che la grande maggioranza delle persone in esame, ben il 74,4%, ha aumentato il dosaggio, mentre una piccola parte (25,6%) ha apportato una variazione diminuendo il dosaggio.

**Tabella 11:** *Effetti collaterali*

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	0	29	72,5	72,5	72,5
	1	11	27,5	27,5	100,0
	Totale	40	100,0	100,0	

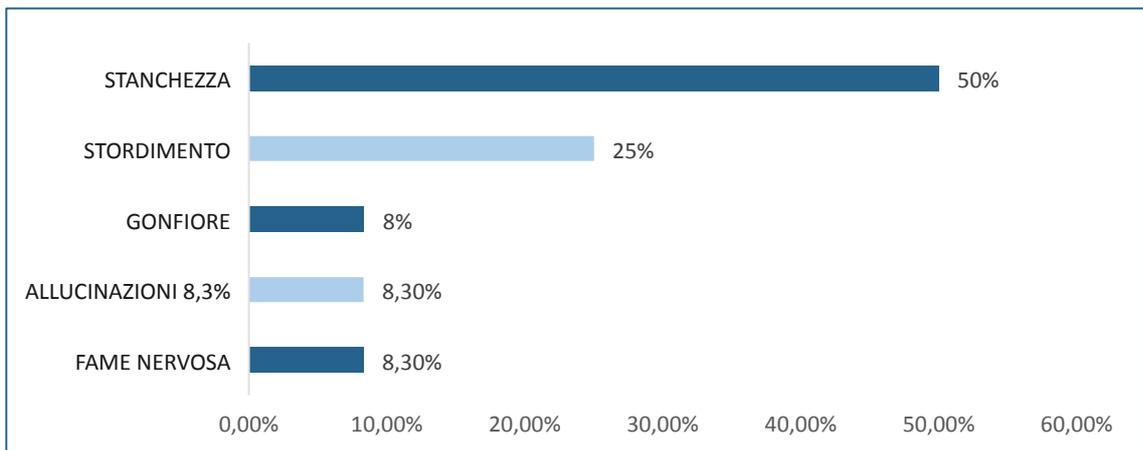
0 nessun effetto collaterale
1 effetti collaterali

Questa tabella rappresenta gli effetti collaterali dell'uso di cannabis. Solo il 27,5% della popolazione presa in esame ha manifestato effetti collaterali.

**Tabella 12:** *Effetti collaterali rilevanti*

Sintomo	Frequenza	Percentuale valida
STANCHEZZA	6	15%
STORDIMENTO	2	7,5%
GONFIORE ADDOMINALE	1	2,5%
ALLUCINAZIONI	1	2,5%
FAME NERVOSA	1	2,5%

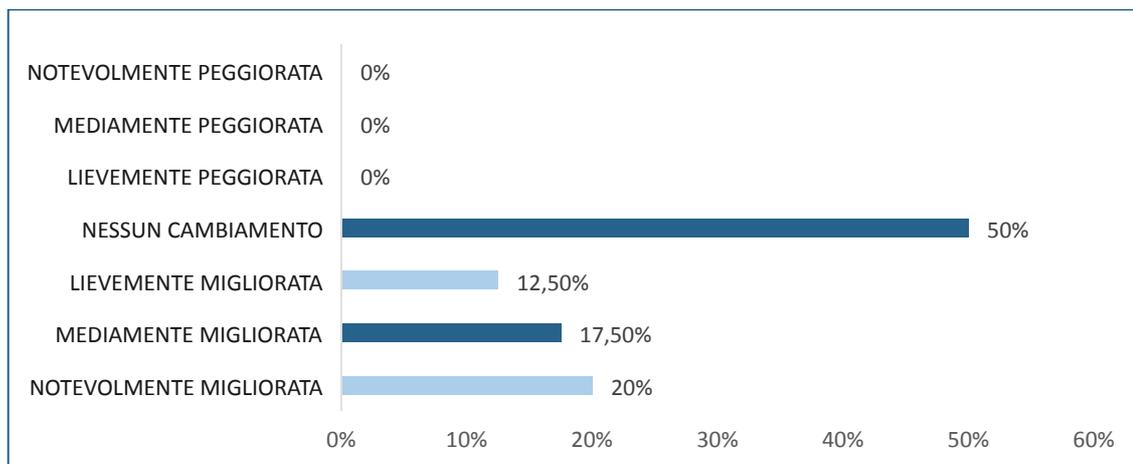
La **Tabella 12** mostra gli effetti collaterali rilevanti sul 27.5% della popolazione presa in esame. Si evince che la stanchezza è il sintomo più frequente con 15%.



**Figura 11:** *Reazioni avverse*

Come per ogni farmaco anche la cannabis presenta i suoi effetti avversi. L'effetto negativo primario della cannabis è l'alterazione sensoriale. Tuttavia durante lo studio sono stati riscontrati pochissimi effetti collaterali, solo il 27% ha manifestato reazioni avverse. Di questo 27% il 50% ha accusato

stanchezza e sonnolenza, il 25% stordimento, un 8.3% gonfiore addominale, un ulteriore 8.3% fame nervosa e solo 8.3% allucinazioni (**Figura 11**).



**Figura 12:** *Variazione attività di base della vita quotidiana*

Dalla figura sopra si comprende che per la metà dei pazienti non ci sono state variazioni nelle attività di base della vita quotidiana. Il dato importante è che per tutti gli altri pazienti non c'è stato alcun peggioramento ma solo miglioramenti. Infatti il 20% delle persone ha avuto dei miglioramenti notevoli.

**Tabella 13:** *Grado di variazione del dolore addominale*

GRADO DI VARIAZIONE dolore addominale	FREQUENZA	% VALIDA
1 = NOTEVOLMENTE PEGGIORATO	0	0%
2 = MEDIAMENTE PEGGIORATO	0	0%
3 = LIEVEMENTE PEGGIORATO	0	0%
4 = NESSUN CAMBIAMENTO	4	31%
5 = LIEVEMENTE MIGLIORATO	6	46%
6 = MEDIAMENTE MIGLIORATO	2	15.3%
7 = NOTEVOLMENTE MIGLIORATO	1	7.6%

La **Tabella 13** mostra il grado di variazione del dolore addominale. Nessuno dei pazienti ha mostrato alcun peggioramento, ma la maggioranza ha avuto lievi miglioramenti (46%).

**Tabella 14:** *Grado di variazione del gonfiore addominale*

GRADO DI VARIAZIONE Gonfiore addominale	FREQUENZA	% VALIDA
1 = NOTEVOLMENTE PEGGIORATO	0	0%
2 = MEDIAMENTE PEGGIORATO	0	4.5%
3 = LIEVEMENTE PEGGIORATO	0	4.5%
4 = NESSUN CAMBIAMENTO	4	50%
5 = LIEVEMENTE MIGLIORATO	6	18.18%
6 = MEDIAMENTE MIGLIORATO	2	13.63%
7 = NOTEVOLMENTE MIGLIORATO	1	9.1%

Questa tabella riporta le variazioni del gonfiore addominale sulla popolazione presa in esame. Per la metà delle persone non c'è stato alcun cambiamento. Alcune persone hanno mostrato dei peggioramenti lievi e medi (4.5%), i restanti invece hanno avuto dei cambiamenti in positivo.

**Tabella 15:** *Grado di variazione della nausea*

GRADO DI VARIAZIONE nausea	FREQUENZA	% VALIDA
1 = NOTEVOLMENTE PEGGIORATO	0	0%
2 = MEDIAMENTE PEGGIORATO	0	0%
3 = LIEVEMENTE PEGGIORATO	0	0%
4 = NESSUN CAMBIAMENTO	3	21.42%
5 = LIEVEMENTE MIGLIORATO	7	50%
6 = MEDIAMENTE MIGLIORATO	3	21.42%
7 = NOTEVOLMENTE MIGLIORATO	1	7.14%

La **Tabella 15** mostra il grado di variazione della nausea sui pazienti, i quali non hanno riportato nessun peggioramento ma per la maggioranza lievi miglioramenti (50%).

**Tabella 16:** *Grado di variazione della stanchezza*

GRADO DI VARIAZIONE stanchezza	FREQUENZA	% VALIDA
1 = NOTEVOLMENTE PEGGIORATO	0	0%
2 = MEDIAMENTE PEGGIORATO	0	0%
3 = LIEVEMENTE PEGGIORATO	2	6.2%
4 = NESSUN CAMBIAMENTO	16	50%
5 = LIEVEMENTE MIGLIORATO	6	18.7%
6 = MEDIAMENTE MIGLIORATO	2	6.2%
7 = NOTEVOLMENTE MIGLIORATO	6	18.7%

Questa tabella rappresenta il grado di variazione della stanchezza nella popolazione osservata, mostrando che per la metà dei pazienti non c'è stato nessun cambiamento, solo una piccola parte mostra un lieve peggioramento (6.2%), e per i restanti si evince che ci sono stati solo miglioramenti.

### 5.3 Indagine alimentare

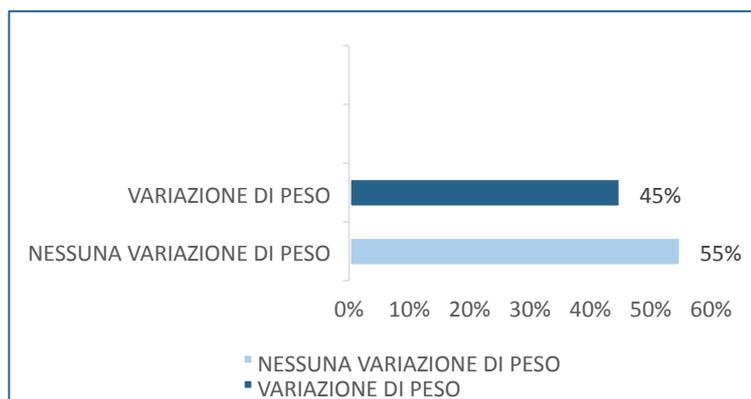
Nel questionario elaborato per il progetto è stata inserita una indagine alimentare, valutando il numero di pasti e cosa si consuma prevalentemente. I grafici e le tabelle sono state costruite sulla base dei prodotti alimentari maggiormente consumati dai nostri partecipanti. La costruzione dell'indagine è stata ottenuta sulla base della dieta mediterranea che è la dieta maggiormente seguita dai pazienti come descrive la tabella seguente.

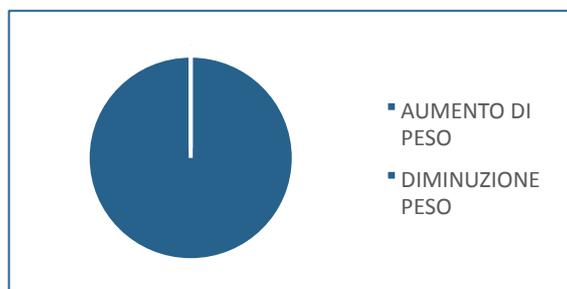
Tabella 17: *Diete*

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	1	24	60,0	60,0	60,0
	2	2	5,0	5,0	65,0
	3	2	5,0	5,0	70,0
	5	1	2,5	2,5	72,5
	6	2	5,0	5,0	77,5
	9	9	22,5	22,5	
	Totale	40	100,0	100,0	100,0

1. Dieta mediterranea
2. Dieta proteica
3. Dieta iperproteica
4. Dieta lipidica
5. Dieta vegetariana
6. Dieta vegana
7. Crudismo
8. Fruttariana
9. Altro

Come dimostrano le **Figure 13 e 14** la terapia con cannabinoidi nel 45% dei partecipanti ha portato ad una modifica della dieta. In tutti i pazienti della popolazione che ha manifestato variazione della dieta si è manifestato aumento ponderale. Il peso medio era di  $71,23 \pm 16,14$  Kg (peso iniziale della popolazione di  $69,8 \pm 16,1$  Kg).

Figura 13: *Variazione di peso*



**Figura 14:** Aumento peso

Tra coloro che hanno evidenziato una variazione della dieta il 15% ha manifestato una variazione della preferenza per alcuni alimenti. Di questi il 10% ha determinato una preferenza per il DOLCE mentre il 5% una preferenza per il salato.

Durante la nostra indagine, dopo la valutazione a tempo 0 di particolari aspetti siamo andati a vedere le eventuali variazioni in seguito alla terapia con cannabinoidi, considerando prevalentemente:

- Attività di base della vita quotidiana
- Sonno
- Gonfiore addominale
- Dolore addominale
- Stipsi
- Stanchezza
- Nausea

Per quanto riguarda il sonno il 67,5% si ritiene soddisfatta della qualità del sonno e l'80% della popolazione intera non dormiva meglio prima del trattamento, con una prevalenza di un intervallo di ore di sonno tra 6 e 8 per il 70% degli stessi.

Tutti gli aspetti citati e le variazioni sono riportati nella **Tabella 18**.

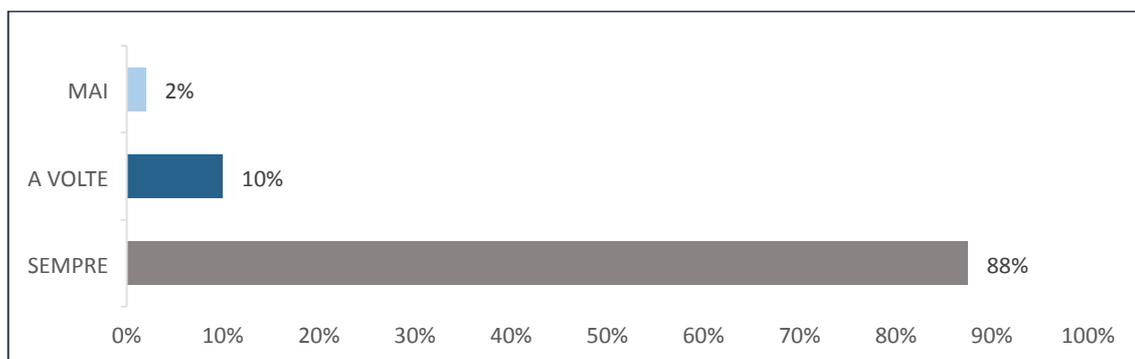
**Tabella 18:** Variazioni in seguito alla terapia cannabinoide

PARAMETRO	FREQUENZA VARIAZIONE SINTOMO	PEGGIORAMENTO DEL SINTOMO (1-2-3)	NESSUNA VARIAZIONE DEL SINTOMO (4)	MIGLIORAMENTO DEL SINTOMO (5-6-7)
ATTIVITA' DI BASE DELLA VITA QUOTIDIANA	40	0%	50%	50%
SONNO	40	0%	25%	75%
DOLORE ADDOMINALE	13	0%	30%	70%
GONFIORE ADDOMINALE	22	10%	50%	40%
STIPSI	21	5%	57%	38%
STANCHEZZA	32	6.25%	50%	43.75%
NAUSEA	14	0%	21.42%	78.57%

La tabella mostra quante volte il sintomo è presente nella nostra indagine, e il grado di variazione dello stesso durante il trattamento facendo riferimento ad una scala a 7 punti raggruppata in 3

gruppi, dove – 1 (notevolmente peggiorata) – 2 (malamente peggiorata) – 3 (leggermente peggiorata) – 4 (nessun cambiamento) – 5 (lievemente migliorata) – 6 (mediamente migliorata) – 7 (notevolmente migliorata).

I punti 1-2-3 sono stati raggruppati sotto la voce peggioramento del sintomo, il 4 rappresenta il gruppo nessuna variazione del sintomo 5-6-7 sono stati raggruppati sotto il miglioramento del sintomo.

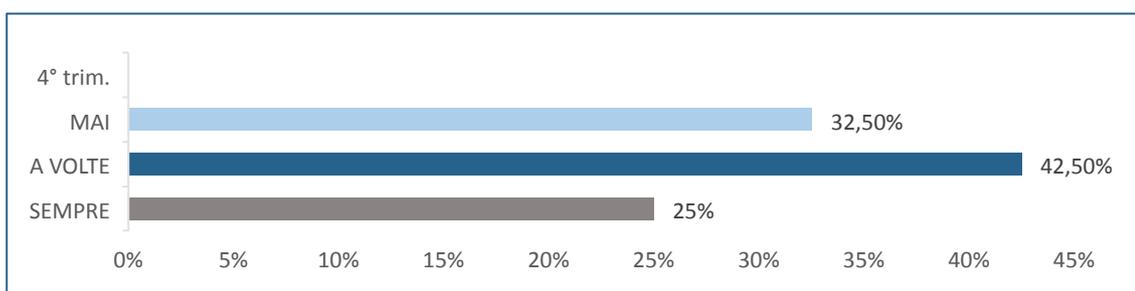


**Figura 15:** *Frequenza prima colazione.* Il grafico ci spiega la % di persone che fanno sempre, a volte oppure mai la prima colazione. Dal grafico si evince che l'88% dei soggetti fa sempre la prima colazione.

**Tabella 19:** *Alimenti*

ALIMENTO	FREQUENZA PER PERSONA	MEDIA PER PERSONA
CAFFE'	28	110ml
LATTE	20	125ml
THE	5	125ml
YOGURT	11	125ml
FETTE BISCOTTATE	22	20gr

La tabella riporta gli alimenti consumati prevalentemente dai soggetti considerati nello studio con le rispettive frequenze di persone che consumano quel prodotto e la porzione media consumata dagli stessi.



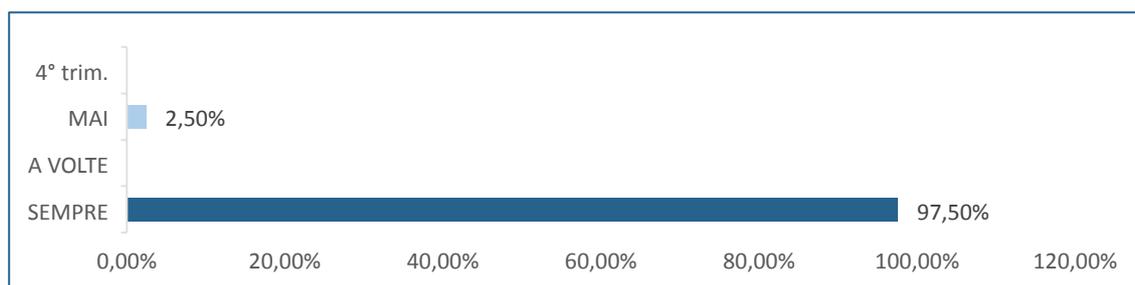
**Figura 16:** *Spuntino*

Il grafico ci indica la percentuale di persone che fanno sempre, a volte oppure mai lo spuntino.

**Tabella 20:** *Alimenti*

ALIMENTO	FREQUENZA PER PERSONA	MEDIA PER PERSONA
YOGURT	9	125mg
CRACKER	6	40gr
FRUTTA SECCA	2	30gr
FRUTTA FRESCA	21	200gr
FRUTTA DI STAGIONE	17	200gr

La tabella riporta gli alimenti consumati prevalentemente dai soggetti considerati nello studio con le rispettive frequenze e porzioni medie consumate dagli stessi.



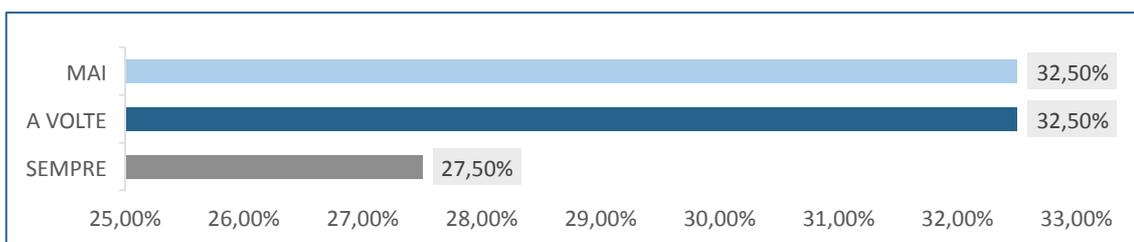
**Figura 17:** *Frequenza Pranzo*

La **Figura 17** riporta la percentuale di persone che fanno il pranzo. Esso ci mostra come la grandissima maggioranza dei soggetti pranza ogni giorno, ben il 97,5%.

**Tabella 21:** *Alimenti consumati per il pranzo*

ALIMENTO	FREQUENZA PER PERSONA	MEDIA PER PERSONA
PASTA	30	100gr
PASTA INTEGRALE	10	80gr
RISO	15	70gr
PANE	20	50gr
MINISTRONE	12	125gr
MINISTRINE	6	60gr
CARNE ROSSA	7	110gr
CARNE BIANCA	10	110gr
PESCE FRESCO	7	150gr
PESCE SURGELATO	5	150gr
PESCE IN SCATOLA	5	100gr

La **Tabella 21** riporta gli alimenti consumati per il pranzo prevalentemente dai soggetti considerati nello studio con le rispettive frequenze di persone che consumano quel prodotto e la porzione media consumata dagli stessi.



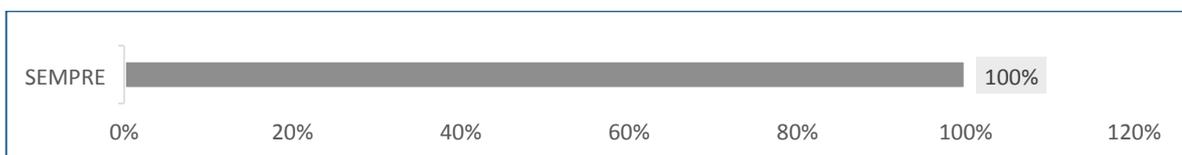
**Figura 18:** *Frequenza Merenda*

La **Figura 18** riporta la percentuale di persone che fanno la merenda. La merenda non è sempre fatta da tutti infatti il grafico ci mostra che la maggioranza delle persone mangia qualche volta la merenda oppure mai.

**Tabella 22:** *Alimenti consumati per la merenda*

ALIMENTO	FREQUENZA PERSONE	MEDIA PER PERSONA
YOGURT	9	125gr
CRACKER	5	30gr
FRUTTA SECCA	3	30gr
FRUTTA FRESCA	20	200gr
FRUTTA DI STAGIONE	17	180gr

La **Tabella 22** riporta gli alimenti consumati prevalentemente per merenda dai soggetti considerati nello studio. Riporta inoltre la frequenza delle persone che consumano un determinato prodotto e la porzione media di quel prodotto consumata dai soggetti.



**Figura 19:** *Frequenza cena*

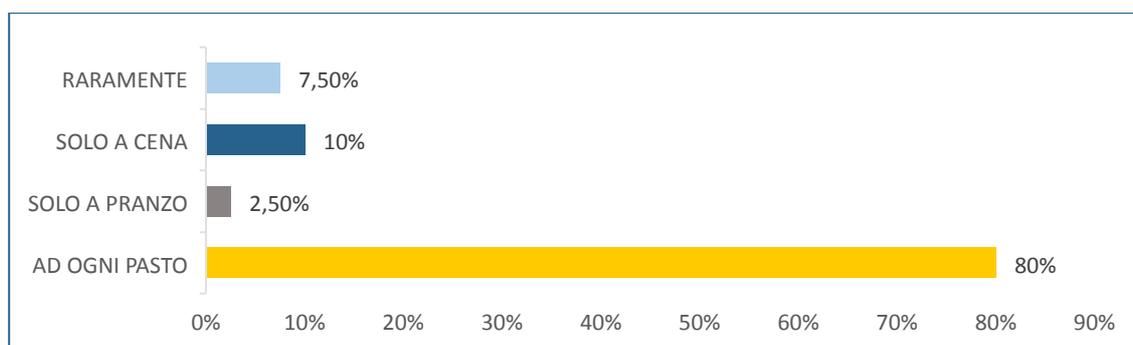
La **Figura 19** riporta la percentuale di persone che fanno la cena. Esso ci mostra che tutti i soggetti fanno sempre la cena, quindi con percentuale del 100%.

**Tabella 23:** *Alimenti consumati per la cena*

ALIMENTO	FREQUENZA	MEDIA PER PERSONA
PASTA	6	90gr
PANE	7	50%
MINESTINE	4	70gr
MINISTRONE	7	140gr
CARNE ROSSA	26	120gr
CARNE BIANCA	31	120gr
CARNE PROCESSATA	3	130gr
PESCE FRESCO	29	160gr
PESCE SURGELATO	17	150gr

PESCE IN SCATOLA	15	80gr
UOVA	18	55gr
FRITTATA	6	200gr

La **Tabella 23** riporta gli alimenti consumati prevalentemente dai soggetti considerati nello studio. Riporta inoltre la frequenza delle persone che consumano un determinato prodotto e la porzione media di quel prodotto consumata dai soggetti.



**Figura 20:** *Frequenza Contorni*

Il grafico ci spiega la % di persone che mangiano sempre, a volte oppure mai i contorni. L'80% dei soggetti ammette di mangiare i contorni ad ogni pasto.

**Tabella 24:** *Alimenti consumati*

ALIMENTO	FREQUENZA	MEDIA PER PERSONA
VERDURE CRUDE	33	100gr
VERDURE COTTE	34	200gr
LEGUMI FESCHI	22	135gr
LEGUMI IN SCATOLA	22	200gr
LEGUMI SECCHI	20	50gr
INSALATA VERDE	28	90gr
INSALATA ROSSA	18	90gr
INSALATA MISTA	20	90gr
PATATE FRITTE	3	100gr
PATATE ARROSTO	8	150gr
PATATE LESSE	14	200gr
PURE'	13	200gr
LATTICINI	7	80gr

La **Tabella 24** riporta gli alimenti consumati prevalentemente dai soggetti considerati nello studio. Riporta inoltre la frequenza delle persone che consumano un determinato prodotto e la porzione media di quel prodotto consumata dai soggetti.

**Tabella 25: Bevande utilizzate**

BEVANDA	FREQUENZA	MEDIA PER PERSONA
ACQUA FRIZZANTE	7	1l
ACQUA MINERALE	38	2l
VINO	3	125ml
BIRRA	4	330ml

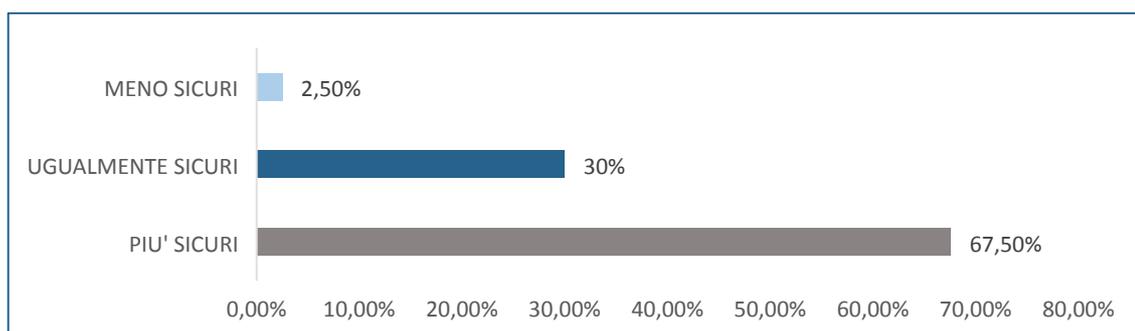
La **Tabella 25** riporta il tipo di bevanda, la frequenza e la media di bevande prevalentemente consumate dai soggetti.

**Tabella 26: Condimento**

CONDIMENTO	FREQUENZA	MEDIA PER PERSONA
OLIO DI OLIVA	38	22gr

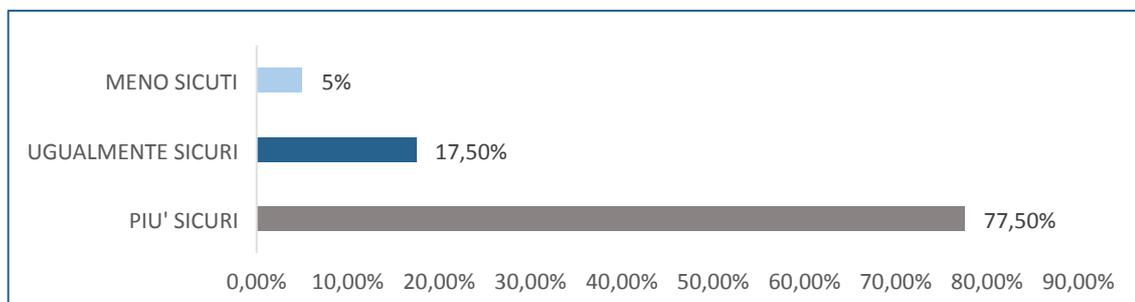
La **Tabella 26** riporta la frequenza e la media dei condimenti prevalentemente utilizzate dai soggetti.

#### 5.4 Sicurezza ed efficacia dei prodotti a base di cannabis

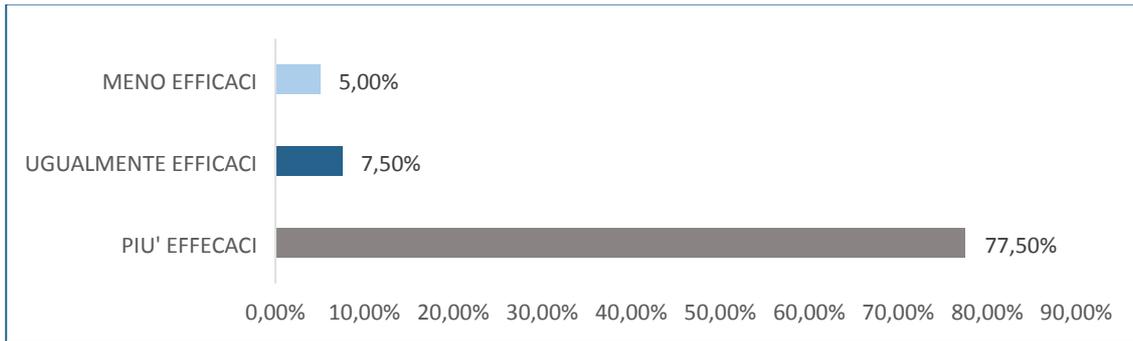


**Figura 21: La sicurezza dei prodotti di canapa Vs farmaci convenzionali**

Come si evince dalla **Figura 21**, sulla base della nostra indagine risulta che la grande maggioranza dei soggetti intervistati crede che i prodotti di canapa siano più sicuri rispetto ai farmaci convenzionali.



**Figura 22: La sicurezza dei prodotti naturali in confronto ai farmaci convenzionali**



**Figura 23:** *L'efficacia dei prodotti a base di cannabis*

Come si evince dalle **Figura 22 e 23**, sulla base della nostra indagine risulta che la grande maggioranza dei soggetti intervistati abbiano l'idea che i prodotti a base di cannabis siano più efficaci rispetto ai farmaci tradizionali e più sicuri.

## **6. Discussione e conclusioni**



Lo scopo di questa tesi è stato di somministrare un questionario e fornire dati preliminari relativamente a:

- Prevalenza complessiva di prodotti a base di cannabis utilizzati in specifiche patologie
- In che modo e in che dosi viene assunta la cannabis
- Effetti negativi e positivi riscontrati durante il trattamento con cannabis
- Abitudini alimentari prima e dopo l'utilizzo della cannabis
- Livello di conoscenza dei pazienti per quanto riguarda la tipologia dei prodotti assunti

Nel mio studio sono stati inclusi 40 pazienti affetti da varie patologie come: sclerosi multipla, fibromialgia, leucemia acuta mieloide, neuropatia ecc, tutte trattate attraverso l'impiego della cannabis. Ho così identificato che la grande maggioranza delle persone (70%) la usava per la gestione del dolore. Il 60% dei pazienti ha affermato che il farmaco ha avuto un effetto positivo sulla sintomatologia dolorosa con insorgenza tra i 10 e 15 giorni dall'inizio del trattamento.

I pazienti riferiscono non solo la sospensione, parziale o totale, del dolore, ma anche un netto miglioramento nella loro qualità di vita, infatti dalle analisi risulta che il 12.5% ha affermato di aver avuto lievi miglioramenti, il 17,6% invece è mediamente migliorato ed infine il 20% ha pienamente affermato un notevole miglioramento della qualità della vita.

L'80% dei pazienti ha affermato di trovare un miglioramento nello stato d'animo ma soprattutto nella sonnolenza, anche in questo caso è stata chiesta una valutazione della variazione del sonno su una scala a 7 punti ottenendo che: il 25% non ha avuto alcuna variazione, il 32,5% lievemente migliorato, il 15% mediamente migliorato e il 28% notevolmente migliorato. Il 68.9% delle persone che soffrivano di dolore addominale hanno riportato un miglioramento così come il 41% dei pazienti che soffrivano di gonfiore addominale.

Questi dati sono in accordo con uno studio italiano di P. Paoli su pazienti con sindromi dolorose quali la fibromialgia non responsivi ad altre terapie in cui si aveva un miglioramento dopo tre mesi di trattamento (unpublished results). Inoltre, come pubblicato da Crestani (Crestani, 2014) i cannabinoidi possono rappresentare un'opportunità in più nel bagaglio terapeutico del medico per il trattamento del dolore neuropatico centrale che rappresenta una sfida per chi si occupa di terapia antalgica, visto il suo grave impatto sulla vita dei malati e la sua difficoltà di gestione.

Nonostante il progresso nella chemioterapia, nausea e vomito rimangono effetti collaterali talmente sgradevoli e pesanti sulla vita del paziente che talvolta rifiuta futuri cicli. La cannabis oltre a stimolare l'appetito in tutti i pazienti, nel 71.3% dei pazienti che manifestava nausea ha determinato significativi miglioramenti.

Dall'indagine alimentare è emerso una grande vastità di diete. La terapia con cannabinoidi nel 45% dei partecipanti ha portato ad una modifica della dieta con un aumento ponderale del peso mostrando anche una piccola variazione delle preferenze degli alimenti. Dalla statistiche sulle popolazione la grande

maggioranza fa sempre la prima colazione con preferenza per il caffè e il latte con le fette biscottate. Lo spuntino invece non viene fatto con troppa costanza, comunque l'alimento prediletto è la frutta fresca. Il 97,5% dei pazienti pranza ogni giorno, favorendo piatti come pasta (100gr a persona), pane e riso. La merenda non è sempre fatta da tutti infatti la maggioranza delle persone mangia qualche volta la merenda oppure mai. Anche qui la frutta fresca o di stagione è il cibo prediletto. Tutti i pazienti fanno sempre la cena mangiando maggiormente carne sia bianca che rossa e pesce sia fresco, surgelato che in scatola. L'80% dei soggetti ammette di mangiare i contorni ad ogni pasto. La bevanda più utilizzata è l'acqua minerale, e come condimento l'olio di oliva.

Nell'80% dei pazienti era presente il sintomo stanchezza, che, durante l'utilizzo di cannabis regrediva o diminuiva nel 18.7% di essi, mentre il 50% invece ha dichiarato di non aver ricevuto alcun cambiamento dell'intensità del sintomo. Questo dato risulta molto sorprendente perché la stanchezza spesso è riconosciuta come una reazione avversa di questo farmaco.

Gli effetti collaterali dovuti all'utilizzo di cannabis si sono manifestati nel 27% dei pazienti. Di questo 27% il 50% ha accusato stanchezza e sonnolenza, il 25% stordimento, un 8.3% gonfiore addominale, un ulteriore 8.3% fame nervosa e solo 8.3% allucinazioni.

Parlando del tema Cannabis ad uso farmacologico è doveroso fare alcune considerazioni. Non è possibile cominciare da un punto di partenza diverso da quello dell'informazione, della diffusione della conoscenza sul tema, della condivisione delle competenze maturate, in modo da estinguere giudizi sommari costruiti su volanti verità di fede e provando a volgarizzare, nella loro accezione più nobile, i termini delle evidenze scientifiche.

Bisogna sostenere le farmacoterapie convenzionali, quando le malattie divengono così gravi da non concedere più risposte terapeutiche adeguate.

Avviare un percorso di regolamentazione nazionale del fenomeno terapeutico così come del suo utilizzo, contrastando immediatamente un prevedibile "turismo sanitario" e impedendo la frammentazione delle regole, le quali dovrebbero avere il solo fine di agevolare il percorso di cura.

Mettere a disposizione della ricerca scientifica la materia prima e adeguate risorse economiche, al fine di rispondere a interrogativi tuttora aperti sull'identificazione degli estratti, sull'efficacia dei preparati, sulla loro stabilità o sulla permeabilità del principio attivo attraverso i mezzi di somministrazione utilizzati.

Estendere le patologie per le quali oggi viene prescritta la cannabis. Maggiore coinvolgimento della professionalità dell'infermiere nel rapporto clinico medico-paziente.

L'assistenza infermieristica è servizio alla persona, alla famiglia e alla collettività. Si realizza attraverso interventi specifici, autonomi e complementari di natura intellettuale, tecnico-scientifica, gestionale, relazionale ed educativa. L'infermiere orienta la sua azione al bene dell'assistito di cui attiva le risorse sostenendolo nel raggiungimento della maggiore autonomia possibile, in particolare, quando vi sia disabilità, svantaggio, fragilità. L'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarne nell'esprimere le proprie scelte. Come

infermieri ci troviamo ad assistere i pazienti nei momenti più dolorosi della vita e *ci attiviamo per prevenire e contrastare il dolore e alleviare la sofferenza. Si adopera affinché l'assistito riceva tutti i trattamenti necessari.* Quando i pazienti scelgono di seguire il trattamento con cannabinoidi per la gestione dei sintomi, innanzitutto l'infermiere ha la responsabilità professionale di rispettare e supportare la loro decisione di utilizzare la Cannabis a scopo medico. Inoltre, è importante che l'infermiere, assieme al medico, si assicuri che l'utente sia informato riguardo agli aspetti fisiologici, psicologici, farmacologici (anche effetti collaterali) e legali che il trattamento comporta.

Qui voglio fare una riflessione personale. Quando ho iniziato ad intervistare le persone, sottoponendole al questionario (Appendice 1), si è da subito evidenziato un problema. Quasi tutte le persone più anziane che facevano uso di cannabis tramite decotto erano quelle più scontente e denunciavano il fatto che qualche volta c'era un notevole alleviamento del dolore altre volte non avvertivano alcun effetto positivo. Questo succedeva probabilmente perché ai pazienti non era stato spiegato il corretto utilizzo di questo farmaco e soprattutto quali sono i procedimenti da usare per poter avere l'effetto desiderato. Alcune persone facevano bollire il decotto per più di 30 minuti altre per pochissimo tempo. Chi ci aggiungeva quantità di oli puramente casuali, chi insieme all'acqua nell'ebollizione miscelava un tipo di miele, chi faceva bollire la cannabis con l'acqua chi invece aggiungeva per 5 minuti la cannabis dopo che l'acqua era in ebollizione. Alcuni dopo aver preparato il decotto lo assumevano quando si era raffreddato o comunque molto tempo dopo (se non velocemente bevuto dal momento della preparazione, i cannabinoidi presenti nella tisana con sola acqua tendono ad attaccarsi sul fondo o sui lati del bicchiere/tazza). Insomma le persone meno soddisfatte erano le stesse che utilizzavano questo farmaco nel modo più scorretto possibile.

Credo che la figura professionale dell'infermiere possa essere fondamentale nell'insegnare alle persone più anziane, o con problemi di apprendimento, i corretti modi di utilizzo e come accorgersi dell'insorgere delle complicanze o di effetti collaterali/reazioni avverse, utilizzando anche il supporto di amici e familiari, a domicilio.

Il procedimento per la preparazione della tisana è comunque lungo e articolato. Col tempo si può certamente arrivare alla padronanza del metodo, ma i tempi tecnici sono fissi e quindi almeno 40/45 minuti ogni volta sono necessari. Se si considera che la posologia media è di assumere la dose di cannabis (in tisana) 2 o 3 volte al giorno si capisce immediatamente come un farmaco come l'olio di cannabis (il paziente assume le gocce prescritte col contagocce) sia molto più pratico, sicuro e *compliant* per il paziente (si pensi agli anziani, a chi ha spasmi o coloro che hanno una vita sociale attiva). E' possibile preparare una tisana con solo latte, utilizzando latte freddo sin dall'inizio, senza dover aggiungere ulteriormente. Il consiglio è comunque di "allungare" il latte con un po' di acqua: durante l'ebollizione, la parte acquosa del latte tende ad evaporare, lasciando un latte molto "pesante" e grasso che alcuni pazienti possono trovare difficile da digerire.

Quindi l'infermiere, aiutando il paziente a standardizzare la cura, potrebbe evitare il rischio che la biodisponibilità del principio attivo possa variare tra una preparazione e l'altra con conseguente variazione anche nell'efficacia terapeutica. Questo potrebbe evitare anche che il medico e lo stesso paziente si convincano che "la cannabis non funziona" o che la dose è troppo leggera, evitando costi in più e terapie sempre più sbagliate.

Dalla ricerca sperimentale risulta ormai evidente come cannabinoidi possono trovare impiego per alleviare le sofferenze di malati che soffrano di molte patologie; per questi motivi credo che sia opportuno un avvicinamento tra il mondo scientifico e quello politico affinché vengano abbattute le barriere di carattere morale e religioso che limitano nel nostro paese l'uso di tali sostanze con fini terapeutici.

## **7. Bibliografia**



- Abel EL: Marihuana, The First Twelve Thousand Years. New York: Plenum Press, 1980. [Also available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Abrams DI, Couey P, Shade SB, et al.: Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 90 (6): 844-51, 2011. [[PubMed](#)]
- Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (11): 1585-614, 1996. [[PubMed](#)]
- Adams R, Hunt M, Clark JH: Structure of cannabidiol: a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc* 62 (1): 196-200, 1940. [Also available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Aggarwal SK: Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain* 29 (2): 162-71, 2013. [[PubMed](#)]
- Aviello G, Romano B, Borrelli F, et al.: Chemopreventive effect of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J Mol Med (Berl)* 90 (8): 925-34, 2012. [[PubMed](#)]
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, et al.: The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2 (5): 291-8, 2003. [[PubMed](#)]
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al.: Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10 (2): 89-97, 1995. [[PubMed](#)]
- Ben Amar M: Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 105 (1-2): 1-25, 2006. [[PubMed](#)]
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, et al.: Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 3 (12): 1398-403, 2008. [[PubMed](#)]
- Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, et al.: Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *Br J Pharmacol* 148 (2): 123-35, 2006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 22 (9): 2086-93, 2011. [[PubMed](#)]
- Campos AC, Guimarães FS: Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199 (2): 223-30, 2008. [[PubMed](#)]
- Cannabis. Erba» medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura. [Firenzuoli Fabio](#); [Epifani Francesco](#); [Loiacono Idalba](#)
- Chan HS, Correia JA, MacLeod SM: Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 79 (6): 946-52, 1987. [[PubMed](#)]
- Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, et al.: A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 47 (7): 1746-51, 1981. [[PubMed](#)]
- Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med* 91 (6): 819-24, 1979. [[PubMed](#)]
- Crestani F: Cannabinoids and central neuropathic pain. A review. *Pathos Vol* 21 (1): 11-34, 2014
- Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE: [Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]. *Rev Bras Psiquiatr* 32 (Suppl 1): S56-66, 2010. [[PubMed](#)]
- Daling JR, Doody DR, Sun X, et al.: Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer* 115 (6): 1215-23, 2009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Darmani NA: Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropsychopharmacology* 24 (2): 198-203, 2001. [[PubMed](#)]
- Doblin RE, Kleiman MA: Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes. *J Clin Oncol* 9 (7): 1314-9, 1991. [[PubMed](#)]
- Duran M, Pérez E, Abanades S, et al.: Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 70 (5): 656-63, 2010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al.: Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 34 (3): 672-80, 2009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al.: Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist* 12 (3): 291-300, 2007. [[PubMed](#)]
- Foltin RW, Brady JV, Fischman MW: Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 25 (3): 577-82, 1986. [[PubMed](#)]
- Foroughi M, Hendson G, Sargent MA, et al.: Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas--possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv Syst* 27 (4): 671-9, 2011. [[PubMed](#)]
- Fride E, Bregman T, Kirkham TC: Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood)* 230 (4): 225-34, 2005. [[PubMed](#)]
- Gorter R, Seefried M, Volberding P: Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 6 (1): 127, 1992. [[PubMed](#)]
- Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al.: A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 95 (2): 197-203, 2006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Guzmán M: Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 3 (10): 745-55, 2003. [[PubMed](#)]
- Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al.: Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (10): 1829-34, 2006. [[PubMed](#)]
- Health Canada: Marihuana (Marijuana, Cannabis): Dried Plant for Administration by Ingestion or Other Means. Ottawa, Canada: Health Canada, 2010. [Available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Howard P, Twycross R, Shuster J, et al.: Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage* 46 (1): 142-9, 2013. [[PubMed](#)]
- Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, et al.: CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (8): 3093-8, 2005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al.: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 20 (2): 567-73, 2002. [[PubMed](#)]
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al.: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 39 (2): 167-79, 2010. [[PubMed](#)]
- Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, et al.: An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 46 (2): 207-18, 2013. [[PubMed](#)]
- Joy JE, Watson SJ, Benson JA, eds.: *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, DC: National Academy Press, 1999. [Also available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Khasabova IA, Gielissen J, Chandiramani A, et al.: CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain. *Behav Pharmacol* 22 (5-6): 607-16, 2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, et al.: Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer* 118 (21): 5374-83, 2012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Levitt M, Faiman C, Hawks R, et al.: Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana as chemotherapy antiemetics. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 3: A-C354, 91, 1984.
- Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG: A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 47 (1): 166-73, 2014. [[PubMed](#)]
- Maida V, Ennis M, Irani S, et al.: Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol* 6 (3): 119-24, 2008. [[PubMed](#)]

- Malfitano AM, Ciaglia E, Gangemi G, et al.: Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. *Expert Opin Ther Targets* 15 (3): 297-308, 2011. [[PubMed](#)]
- Marcu JP, Christian RT, Lau D, et al.: Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther* 9 (1): 180-9, 2010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, et al.: Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (1): 160-71, 2014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Massa F, Marsicano G, Hermann H, et al.: The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest* 113 (8): 1202-9, 2004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- McAllister SD, Murase R, Christian RT, et al.: Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 129 (1): 37-47, 2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS: Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol* 174 (6): 3281-9, 2005. [[PubMed](#)]
- Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y, et al.: Endocannabinoids, feeding and suckling—from our perspective. *Int J Obes (Lond)* 30 (Suppl 1): S24-8, 2006. [[PubMed](#)]
- Meng ID, Manning BH, Martin WJ, et al.: An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 395 (6700): 381-3, 1998. [[PubMed](#)]
- Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al.: The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 166 (13): 1359-67, 2006. [[PubMed](#)]
- Musty RE, Rossi R: Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *Journal of Cannabis Therapeutics* 1 (1): 29-56, 2001. [Also available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, et al.: Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis* 34 (1): 48-57, 2013. [[PubMed](#)]
- Nasser MW, Qamri Z, Deol YS, et al.: Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB2 in modulating breast cancer growth and invasion. *PLoS One* 6 (9): e23901, 2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- National Toxicology Program: NTP toxicology and carcinogenesis studies of 1-trans-delta(9)-tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 446 (1): 1-317, 1996. [[PubMed](#)]
- Niiranen A, Mattson K: A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 8 (4): 336-40, 1985. [[PubMed](#)]
- Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, et al.: Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 15 (2-3): 139-43, 1975 Feb-Mar. [[PubMed](#)]
- Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, et al.: The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 18 (1): 84-9, 1975. [[PubMed](#)]
- Noyes R Jr, Baram DA: Cannabis analgesia. *Compr Psychiatry* 15 (6): 531-5, 1974 Nov-Dec. [[PubMed](#)]
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58 (3): 389-462, 2006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, et al.: Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)* 171 (2): 156-61, 2004. [[PubMed](#)]
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al.: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev* 62 (4): 588-631, 2010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al.: Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 13 (5): 438-49, 2012. [[PubMed](#)]
- Preet A, Ganju RK, Groopman JE: Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo. *Oncogene* 27 (3): 339-46, 2008. [[PubMed](#)]

- Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, et al.: Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J* 26 (4): 1535-48, 2012. [[PubMed](#)]
- Romano B, Borrelli F, Pagano E, et al.: Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine* 21 (5): 631-9, 2014. [[PubMed](#)]
- Russo EB, Jiang HE, Li X, et al.: Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot* 59 (15): 4171-82, 2008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Sallan SE, Cronin C, Zelen M, et al.: Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 302 (3): 135-8, 1980. [[PubMed](#)]
- Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd: Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 293 (16): 795-7, 1975. [[PubMed](#)]
- Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, et al.: Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res* 61 (15): 5784-9, 2001. [[PubMed](#)]
- Schaffer Library of Drug Policy: The Marihuana Tax Act of 1937: Taxation of Marihuana. Washington, DC: House of Representatives, Committee on Ways and Means, 1937. [Available online](#). Last accessed January 7, 2016.
- Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, et al.: Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 8 (5): 722-8, 1997. [[PubMed](#)]
- Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al.: Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 24 (21): 3394-400, 2006. [[PubMed](#)]
- Sutton IR, Daeninck P: Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol* 4 (10): 531-5, 2006 Nov-Dec. [[PubMed](#)]
- Sutton IR, Daeninck P: Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol* 4 (10): 531-5, 2006 Nov-Dec. [[PubMed](#)]
- Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, et al.: Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study. *Urology* 85 (2): 388-92, 2015. [[PubMed](#)]
- Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323 (7303): 16-21, 2001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, et al.: A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther* 10 (1): 90-103, 2011. [[PubMed](#)]
- Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, et al.: Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ* 18 (7): 1099-111, 2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Velasco G, Sánchez C, Guzmán M: Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 12 (6): 436-44, 2012. [[PubMed](#)]
- Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, et al.: The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 65 (6-7): 665-73, 1999. [[PubMed](#)]
- Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, et al.: Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol* 171 (3): 636-45, 2014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, et al.: Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 14 (2): 136-48, 2013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Yamamoto I, Watanabe K, Narimatsu S, et al.: Recent advances in the metabolism of cannabinoids. *Int J Biochem Cell Biol* 27 (8): 741-6, 1995. [[PubMed](#)]

