



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Canábis medicinal: a realidade em Portugal

Carolina Centeno Cardeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Ana Serralheiro

Outubro 2022



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Canábis medicinal: a realidade em Portugal

Carolina Centeno Cardeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Ana Serralheiro

Outubro 2022

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluídas.

(Carolina Centeno Cardeira)

Copyright© Carolina Cardeira

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

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, a Prof. Dr^a. Ana Serralheiro, por toda a ajuda e paciência.

Aos meus pais, o maior e mais sincero obrigado por me proporcionarem esta oportunidade e por todo o apoio no decorrer deste percurso académico.

À minha família agradeço todo o suporte emocional e incentivo para terminar com sucesso esta etapa da vida. Um especial obrigado ao meu primo, João, por me ter ajudado a escolher o tema desta monografia.

Ao meu namorado, João, agradeço todo o amor, suporte, paciência e presença incansável, mesmo nos momentos menos bons.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer com especial carinho aos meus amigos por nunca me deixarem desistir. Em particular às minhas amigas, Ana e Raquel, que apesar da distância estiveram sempre presentes e me apoiaram incondicionalmente. E à minha afilhada, Ana Rita, por toda a força e alento que me transmitiu para continuar em frente.

Resumo

Cannabis sativa é uma das plantas mais antigas do mundo. Historicamente é considerada como a substância ilícita mais consumida. Porém, recentes evidências científicas de valor clínico conduziram à sua reclassificação, passando a constituir uma potencial alternativa terapêutica em numerosas situações patológicas. Como consequência, vários países legalizaram o uso da canábis para fins medicinais.

Em 2018, Portugal aprovou a lei nº33/2018 que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. Atualmente estão disponíveis nas farmácias portuguesas dois produtos à base desta planta. O medicamento *Sativex*® com indicação terapêutica para o alívio da espasticidade na esclerose múltipla. E a flor seca da *Tilray* com indicação para o alívio sintomático de seis patologias listadas e aprovadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Apesar da alteração legislativa ainda se verificam muitos obstáculos ao acesso dos doentes a esta alternativa terapêutica. Entre eles, o reduzido número de produtos disponíveis, a falta de informação aos profissionais de saúde, a ausência de doses definidas cientificamente que torna a prescrição maioritariamente empírica, a inexperiência e medo por parte dos prescritores, o reduzido número de ensaios clínicos e consequente falta de dados científicos fiáveis e os preços inoportáveis pelos doentes.

É certo que o tetrahydrocannabinol e o canabidiol exercem efeitos benéficos em diversas patologias. No entanto, existe ainda um longo percurso para desmitificar o tema, mas o seu contributo para a melhoria da qualidade de vida dos doentes justifica-o. Para isso é imperativo apostar na investigação e ensino, de forma a solidificar as evidências já obtidas. Assim, apesar de todos os entraves, a canábis medicinal constitui um futuro promissor, tanto no setor da saúde como no setor económico, em Portugal.

Termos: canabinóides; *Cannabis sativa*; fins medicinais; legislação; Portugal; propriedades terapêuticas

Abstract

Cannabis sativa is one of the oldest plants in the world. Historically, it is considered the most commonly used illicit substance. However, recent scientific evidence of clinical value led to its reclassification, becoming a potential therapeutic alternative in numerous pathological situations. As a result, several countries have legalized the use of cannabis for medicinal purposes.

In 2018, Portugal passed law n°33/2018 which regulates the use of medicinal products, preparations and substances based on the cannabis plant for medicinal purposes. Two products based on this plant are currently available in Portuguese pharmacies. The drug *Sativex*® with therapeutic indication for the relief of spasticity in multiple sclerosis. And *Tilray's* dried flower with indication for the symptomatic relief of six pathologies listed and approved by the *National Authority for Medicines and Health Products, I.P.*

Despite of the legislative change, there are still many obstacles to patients' access to this therapeutic alternative. Among them, the reduced number of products available, the lack of information to health professionals, the absence of scientifically defined doses that make the prescription mostly empirical, the inexperience and fear by prescribers, the reduced number of clinical trials and the consequent lack of reliable scientific data, as well as unaffordable prices for patients.

It is certain that tetrahydrocannabinol and cannabidiol exert beneficial effects in various pathologies. However, there is still a long way to go to demystify the issue, but its contribution to improving the quality of life of patients justifies it. For this, it is imperative to invest in research and teaching, in order to solidify the evidence already obtained. Thus, despite all the obstacles, medical cannabis represents a promising future, both in the health sector and in the economic sector, in Portugal.

Keywords: cannabinoids; *Cannabis sativa*; legislation; medicinal purposes; Portugal; therapeutic properties

ÍNDICE

Agradecimentos.....	II
Resumo.....	III
Abstract	IV
Abreviaturas	VII
Índice de Figuras	IX
Índice de Quadros.....	X
1. Introdução	1
2. Contexto histórico.....	4
3. Caracterização botânica e composição química	6
4. Sistema endocanabinóide.....	9
5. Uso recreativo da canábis	12
6. Uso medicinal da canábis.....	16
6.1. Situação a nível mundial.....	17
6.2. Panorama atual em Portugal	18
7. Farmacologia.....	22
7.1. Farmacodinâmica.....	22
7.2. Farmacocinética.....	24
8. Segurança.....	26
8.1. Efeitos adversos	26
8.2. Contraindicações	29
8.3. Interações.....	30
9. Aplicações terapêuticas.....	31
9.1. Espasticidade associada à esclerose múltipla	32
9.2. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV).....	33
9.3. Estimulação do apetite.....	35
9.4. Dor crónica	35

9.5.	Síndrome de <i>Gilles de la Tourette</i> (GTS).....	37
9.6.	Epilepsia e transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de <i>Dravet</i> e <i>Lennox-Gastaut</i>).....	38
9.7.	Glaucoma resistente à terapêutica	40
9.8.	Perspetivas futuras	41
10.	Discussão.....	44
11.	Conclusão	48
12.	Bibliografia.....	50

Abreviaturas

2-AG – 2-araquidonil glicerol

5-HTR – Recetor de serotonina ou 5-hidroxitriptamina

ACM – Autorização de Colocação no Mercado

AEA – Anandamida ou N-araquidonoil etanolamina

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMPC – Monofosfato de adenosina cíclico

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

CB1 – Recetor canabinóide do tipo 1

CB2 – Recetor canabinóide do tipo 2

CBD - Canabidiol

CBN - Canabinol

CDN – Comissão de Drogas Narcóticas

CINV – Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

DCI – Denominação Comum Internacional

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EMT – Transportador Membranar de Endocannabinóides

EUA – Estados Unidos da América

FAAH – Hidrolase da amida de ácidos gordos

FABP – Proteína de ligação a ácidos gordos

FDA – *do inglês, Food and Drug Administration*

GABA – Ácido γ aminobutírico

GlyR – Recetor de glicina

GPR – Recetor acoplado à proteína G

GPR18 – Recetor de N-araquidonilglicina

GTS – Síndrome de *Gilles de la Tourette*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IASP – *do inglês, International Association for the Study of Pain*

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IRCCA – Instituto de Regulação e Controle da Cannabis

MAGL – Monoacilglicerol lipase

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógenos

NMDAR – Recetor N-metil D-Aspartato

NK – Recetor de neurocinina

ONU – Organização das Nações Unidas

PPAR γ – Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma

PVP – Preço de Venda ao Público

RCM – Resumo das Características do Medicamento

THC – Tetrahydrocannabinol

TRPA – Canal catiónico recetor de potencial transitório anquirina

TRPM – Canal catiónico recetor de potencial transitório melastatina

TRPV – Canal catiónico recetor de potencial transitório vanilóide

Índice de Figuras

Figura 3.1- Diferenças morfológicas entre as subespécies de <i>Cannabis sativa</i>	6
Figura 3.2- Flor feminina (A) e flor masculina (B) de <i>Cannabis sativa</i>	7
Figura 3.3- Estrutura química dos fitocanabinóides mais representativos de <i>Cannabis sativa</i>	8
Figura 4.1- Estrutura química dos endocanabinóides mais estudados	10
Figura 6.1- Mapa representativo dos países onde é legal o uso recreativo e/ou medicinal da canábis	17
Figura 8.1- Distribuição dos recetores canabinóides, do tipo 1 e tipo 2, no organismo humano, e respetivos mecanismos sobre os quais exercem efeitos	26

Índice de Quadros

Quadro 3.1: Classificação taxonómica de <i>Cannabis sativa</i>	6
Quadro 7.1: Resumo da atividade, descrita na literatura, do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) em diversos recetores do organismo	23
Quadro 7.2: Resumo dos potenciais efeitos, descritos na literatura, do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD)	24
Quadro 8.1: Principais efeitos adversos decorrentes do consumo de fitocanabinóides, descritos na literatura	27
Quadro 8.2: Lista de contraindicações e precauções adicionais mencionadas no resumo das características do medicamento de <i>Tilray Flor Seca 18</i> e <i>Sativex®</i>	29

1. Introdução

Durante muito tempo, as plantas constituíram a base da terapêutica disponível ao Homem. A canábis é provavelmente a planta mais conhecida e controversa a nível mundial. Apresenta uma longa história de consumo, tanto terapêutico como recreativo. Apesar de ser considerada a substância ilícita mais consumida no mundo, a canábis tem sido foco de uma intensa investigação nas últimas décadas. A sua utilização para fins medicinais já é muito antiga, mas o estudo das suas propriedades é muito recente. Atualmente existem várias evidências do interesse clínico dos fitocanabinóides, contudo os seus efeitos secundários têm limitado a sua aplicação.

A classificação da planta *Cannabis sativa L.* como substância ilícita tem sido alvo de debate. O seu potencial de abuso, associado ao uso recreativo, transformou-se num problema de saúde pública. No entanto, este tem sido desmitificado por diversos relatos históricos e dados científicos recentes que comprovam a existência de um potencial terapêutico, o que levou a reconsiderações sobre o tema, que resultaram em alterações na legislação de vários países, incluindo Portugal.

Em Portugal, o consumo de substâncias ilícitas sempre foi punível por lei. A lei nº30/2000 proíbe e penaliza o consumo de drogas e define o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. A legalização total da canábis é um tema complexo, que envolve uma série de fatores políticos, económicos, culturais e sociais. Mas, face ao reconhecimento das propriedades terapêuticas da canábis, Portugal deu o primeiro passo e, em 2018, legalizou o uso de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis para fins medicinais.

Condições como bom clima, horas de exposição solar, disponibilidade de terrenos, mão-de-obra qualificada, preços competitivos e legislação clara, estão a atrair investidores interessados em tornar Portugal na porta de entrada para o mercado europeu de canábis medicinal. Até à data, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (*Infarmed*) recebeu mais de 100 pedidos de licenciamento para as atividades de cultivo, fabrico, importação e exportação de canábis para fins medicinais, tendo já licenciado 20 empresas (1). Em 2021 verificou-se um aumento de cerca de 500% nas exportações portuguesas de flor seca de canábis, relativamente ao ano anterior, sendo Israel e Canadá os principais destinos. De acordo com os dados disponibilizados pelo *Infarmed*, esta tendência parece manter-se em 2022 (2).

Posto isto, levantam-se algumas questões que são importantes esclarecer para que o tema se desenvolva e seja, efetivamente, uma realidade em Portugal (3). Como uma substância classificada com perigosidade máxima e sem benefício terapêutico, na Convenção Única de 1961 sobre estupefacientes, é transformada numa alternativa terapêutica? Que vantagens podem advir da sua prescrição relativamente à terapêutica convencional? Uma das dificuldades impostas ao avanço e implementação da canábis medicinal tem vindo a ser ultrapassada, nomeadamente com a alteração da legislação e regulamentação. Porém ainda existe uma grande barreira, que é a aceitação por parte dos médicos, especialmente por falta de confiança na prescrição devido à falta de conhecimento na área. Afinal, o que é a canábis medicinal?

Em Portugal, o conceito de “canábis medicinal” inclui medicamentos, preparações e substâncias à base da planta *Cannabis sativa*, com utilidade em casos refratários ao tratamento convencional, através de uma prescrição médica especial. Pode ser entendida como as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, os óleos e extratos padronizados, e os preparados extraídos da planta, que obedecem a requisitos de qualidade (4).

A inquietude perante o tema não se coloca se os componentes da planta têm, ou não, atividade terapêutica, visto que muitos estudos já o demonstraram, mas está maioritariamente relacionada com questões de segurança (3). A conotação negativa associada à canábis tem limitado a investigação e retraído os prescritores. Mesmo com a regulamentação de todo o percurso e o rigoroso controlo de qualidade do produto final, o número de prescrições está abaixo do expectável. É, por isso, fundamental desmitificar o preconceito e recolher evidências empíricas de outros países, como Canadá e Israel (5). Atualmente estes são considerados líderes mundiais em termos de indústria e investigação, respetivamente, constituindo países de referência a nível regulamentar. A célebre frase de *Paracelso* “é a dose que faz o veneno” (século XVI) aplica-se perfeitamente à canábis, pois em contexto clínico mediante a aplicação de uma dose controlada pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida de muitos doentes com patologias graves.

A presente monografia pretende promover o conhecimento do contexto atual da canábis medicinal em Portugal, face à recente alteração da legislação, e respetivas perspetivas futuras. Para isso, realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre o seu estado de arte, as suas propriedades terapêuticas, a existência de evidência científica que suporte a sua aplicação clínica, situação legal e disponibilidade de medicamentos e preparações atualmente comercializados. Recorreu-se ao motor de busca *Pubmed* através de palavras-chave como

“*cannabis sativa*”, “história”, “propriedades terapêuticas”, “efeitos a curto e longo prazo”, “uso recreativo”, “uso medicinal”, “legalização”, “canabinoide”, “sistema endocanabinóide”, “farmacologia”, “toxicologia”, e aos *sites online* do *Infarmed* e da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Primeiramente é realizada uma caracterização geral da planta, nomeadamente no que respeita ao contexto histórico, composição química e uso recreativo. Seguindo-se uma contextualização do uso medicinal da planta, enquadrada ao contexto português. Por fim, é apresentada uma reflexão sobre os obstáculos já ultrapassados e o caminho ainda a percorrer para que a canábis medicinal seja efetivamente uma realidade em Portugal e acessível a todos os doentes que dela beneficiem.

2. Contexto histórico

Cannabis sativa L. é uma planta originária da Ásia, cujo cultivo se iniciou quando o ser humano começou a adotar um estilo de vida mais sedentário (6). Ao longo do tempo foi sendo aplicada a diversos fins, como têxtil, alimentar, medicinal, religioso e recreativo. A evidência arqueológica mais antiga do uso da planta foi a descoberta de cestas trançadas em locais paleolíticos checos (6). Está presente na evolução da civilização humana principalmente por constituir a fibra natural mais resistente e poder ser cultivada em praticamente qualquer tipo de solo (7). Em Portugal, foi a matéria-prima de excelência para a preparação de cabos e velas para as embarcações durante o período da expansão marítima.

Os primeiros relatos do uso da canábis para fins medicinais remontam à época do imperador chinês *Shen Nung* (2700ac), intitulado “pai da medicina chinesa”, que registou na farmacopeia mais antiga do mundo, *Pen-ts'ao Ching*, efeitos benéficos em dores reumáticas, obstipação, malária e distúrbios do sistema reprodutor feminino (8). Os efeitos anestésicos foram descritos pela primeira vez pelo fundador da cirurgia chinesa, *Hua Tuo* (110-207dc), através da combinação da planta com vinho durante um procedimento cirúrgico (7). Contudo, o uso medicinal da canábis na China nunca alcançou a importância que teve na Índia, provavelmente devido à conotação religiosa e atribuição de propriedades sagradas à planta pelo povo indiano.

O conhecimento asiático sobre canábis disseminou-se para o Médio Oriente e África, tendo sido introduzido na Europa Ocidental através do norte de África aquando da conquista árabe. Durante esse período a planta era cultivada exclusivamente para obtenção das fibras, sendo escassa a referência ao uso medicinal (8). Finalmente chegou à América através dos colonizadores europeus que, ao longo do tempo, foram aprendendo os vários usos da canábis, principalmente graças a diários de viagem (6). Aqui salienta-se o contributo de Garcia de Orta, médico e botânico português, que descreveu as propriedades medicinais da canábis no seu livro “*Colóquio dos simples e drogas e coisas medicinais da índia (...)*” (1563) (9).

A introdução efetiva da canábis na medicina ocidental ocorreu apenas em meados do século XIX. *William Brooke O'Shaughnessy*, um médico irlandês, publicou “*On the preparations of the indian hemp, or gunjah*” (1839) onde descreveu a utilização da canábis no tratamento do reumatismo, crises convulsivas, espasmos musculares, tétano e raiva (7). O psiquiatra francês *Moreau de Tours* é considerado o “pai da psiquiatria experimental” por ter estudado, em si mesmo, os efeitos psicoativos da canábis, avançando a hipótese desta alterar o sistema nervoso

central originando estados de insanidade mental e intoxicação, como descreve no livro “*Haxixe e alienação mental*” (1845) (6). Alguns investigadores acreditam que os efeitos psicotrópicos foram revelados inadvertidamente através de eventos naturais que causaram a queima da planta (6).

Desta forma, em 1860, foi realizada a primeira conferência médica sobre canábis na América, organizada pela *Ohio State Medical Association*. Posteriormente, foram publicados mais de 100 artigos científicos sobre o valor terapêutico da canábis (7). O auge do uso medicinal ocidental ocorreu no final do século XIX e início do século XX, quando vários laboratórios começaram a comercializar extratos e tinturas de canábis, como a *Merck* (Alemanha), *Burroughs Wellcome* (Inglaterra), *Bristol-Meyers Squibb*, *Parkedavis* e *Eli Lilly* (Estados Unidos da América (EUA)) (8).

Por outro lado, o uso recreativo de canábis foi importado para o sul dos EUA pelos emigrantes mexicanos. O que desencadeou campanhas antidroga que, em 1937, levaram à aprovação da lei “*Marihuana Tax Act*” que exigia o registo e pagamento de taxas pela utilização de canábis, mesmo para fins medicinais (7). Em 1941, com a descoberta de vacinas e novos sedativos, e não tendo ainda sido identificado nenhum princípio ativo na planta, a canábis acabou por ser excluída da farmacopeia americana por falta de informação confiável, segura e consistente (8). Em 1961, a Convenção Única de Estupefacientes das Nações Unidas classificou a canábis como uma substância sem potencial terapêutico (6).

O aumento do consumo recreativo juntamente com o isolamento do principal princípio ativo da planta (delta-9-tetrahydrocannabinol), por *Gaoni* e *Mechoulam* em 1964, conduziram a um aumento significativo do interesse científico pela canábis (6). Recentes evidências científicas que revelam valor terapêutico aos fitocannabinóides, associadas a correntes de opinião pública, têm impulsionado um movimento favorável à utilização de canábis para fins medicinais (9). Alguns países já alteraram a legislação no sentido de permitir a canábis medicinal, são exemplo: Canadá, Israel, Holanda, República Checa, Alemanha, Itália e, mais recentemente, Portugal.

3. Caracterização botânica e composição química

A designação “canábis” refere-se à espécie *Cannabis sativa*, cuja classificação taxonômica se encontra descrita no quadro 3.1. Esta caracteriza-se por ser uma planta anual (ou seja, germina, floresce e morre no período de um ano), dioica (com sexos separados) e angiospérmica (com semente protegida por fruto). Apresenta caules eretos que, dependendo das condições ambientais e variedade genética, podem atingir mais de 2,5m de altura (6). O aspeto das suas folhas é característico, apresentando bordas picotadas, geralmente compostas por cinco a sete folíolos, como ilustrado na figura 3.1.

Quadro 3.1: Classificação taxonômica de *Cannabis sativa* (10).

Reino: <i>plantae</i>
Sub-reino: <i>tracheobionta</i> (planta vascular)
Divisão: <i>magnoliophyta</i> (planta com flor)
Subdivisão: <i>spermatophyta</i> (planta com semente)
Classe: <i>magnoliopsida</i> (dicotiledónea)
Subclasse: <i>hamamelididae</i>
Ordem: <i>urticales</i>
Família: <i>cannabaceae</i>

Schultes (1974) e *Anderson* (1980) distinguiram a planta, com base na morfologia e conteúdo químico, em três subespécies, ilustradas na figura 3.1: *cannabis sativa* *Linnaeus* (mais alta e pouco densa com folhas finas e alongadas, comum na Europa), *cannabis indica* *Lamarck* (arbusto denso com folhas largas e curtas, comum em África e sul da Ásia) e *cannabis ruderalis* *Janisch* (mais pequena e menos densa, comum na Ásia central) (6,11).

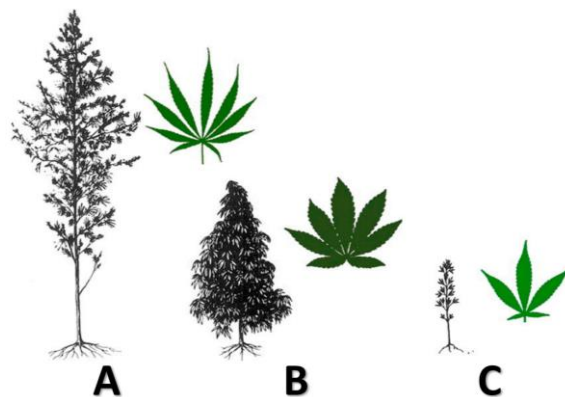


Figura 3.1: Diferenças morfológicas entre as subespécies de *Cannabis sativa*: A- *Cannabis sativa* *Linnaeus*; B- *Cannabis indica* *Lamarck*; C- *Cannabis ruderalis* *Janisch*. Adaptado de (11).

O ciclo de crescimento divide-se em quatro fases: germinação, vegetativa (fase juvenil, fotossensível e com desenvolvimento da flor), floração (com ou sem formação de semente) e senescência (6). As formas masculina e feminina (representadas na figura 3.2) apresentam aparência semelhante até à fase de floração. As flores masculinas produzem pólen, acabando por morrer após a sua libertação. Enquanto as flores femininas são produzidas continuamente até ficarem cobertas por tricomas glandulares, que produzem uma resina rica em fitocanabinóides e terpenóides, que retém o pólen masculino e protege a planta (6). Estas morrem após libertação das sementes.

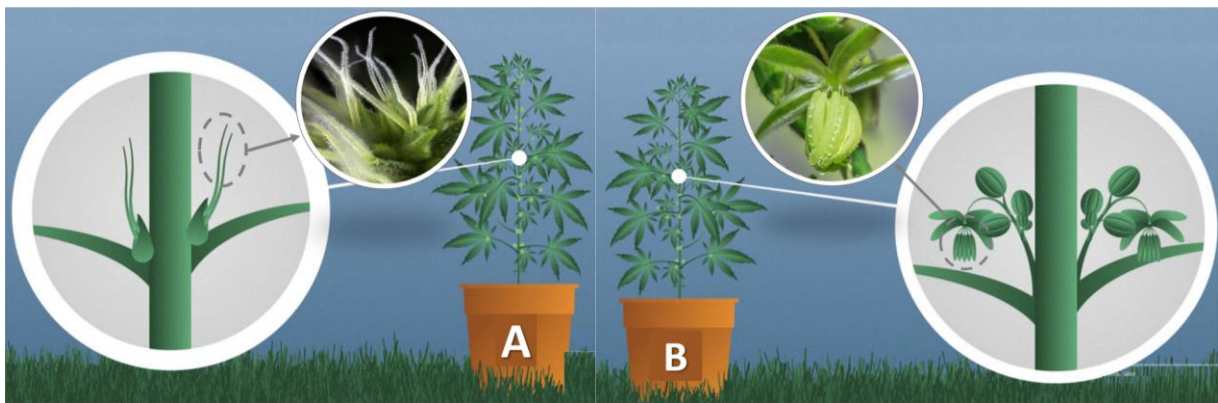


Figura 1.2: Flor feminina (A) e flor masculina (B) de *Cannabis sativa*. Adaptado de (12).

De entre os cerca de 538 compostos identificados em *Cannabis sativa*, mais de 100 são fitocanabinóides (ou canabinóides exógenos) (6). Estes são substâncias lipofílicas, com estrutura química constituída por uma base de 21 átomos de carbono, formada por três anéis (cicloexano, tetraidropirano e benzeno). São biossintetizados e acumulados como ácidos canabinóides, sendo, posteriormente, descarboxilados na sua forma neutra (13). A figura 3.3 representa a estrutura química dos quatro fitocanabinóides mais estudados.

O delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) foi isolado e a sua estrutura conhecida, pela primeira vez, por *Gaoni e Mechoulam* (1964), e é responsável pelos efeitos psicoativos, representando até 30% do extrato da planta (14). O delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC) e o canabinol (CBN) resultam, respetivamente, de isomerização ácida e de degradação por ação da luz e/ou calor do Δ -9-THC (6). O canabidiol (CBD) foi extraído da planta, pela primeira vez, por *Adams* (1940) e a sua estrutura elucidada, também, por *Mechoulam* (1963), e é o fitocanabinóide mais abundante, representando até 40% do extrato da planta (14,15). Todos são sintetizados a partir de um precursor comum, o ácido canabigerólico (6).

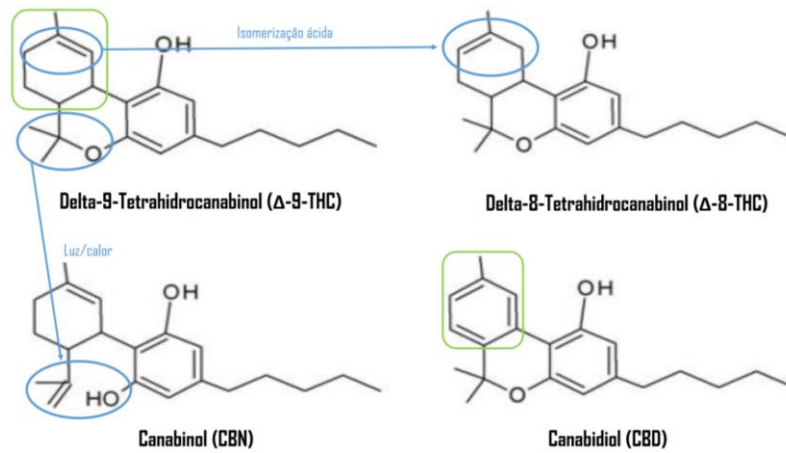


Figura 3.3: Estrutura química dos fitocanabinóides mais representativos de *Cannabis sativa*: delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC), canabinol (CBN), canabidiol (CBD). Adaptado de (16).

Os terpenóides (limoneno, mirceno, pineno, entre outros) representam cerca de 10% do conteúdo da resina secretada pelos tricomas da planta feminina e são responsáveis pela fragância que atua como repelente de insetos para proteção da planta e suprime o crescimento da vegetação circundante (6). A sua síntese é influenciada pelas condições ambientais, nomeadamente aumenta com a exposição solar (devido ao *stress* provocado na planta) e diminui com a fertilidade do solo.

A planta da canábis pode ser cultivada de duas formas: ao ar livre e em estufa (10). O cultivo “*outdoor*” é a forma mais antiga e, atualmente, é utilizado para obtenção de fibra e sementes para fins industriais. O cultivo “*indoor*” garante o conhecimento do perfil químico da planta, visto que todos os parâmetros de cultivo (como sejam a humidade, temperatura e luminosidade) são controlados, tornando-se útil quando a finalidade é medicinal.

4. Sistema endocanabinóide

O isolamento dos fitocanabinóides Δ -9-THC e CBD fez despoletar interesse no seu modo de ação. Após algumas pesquisas, foi descoberta uma vasta rede de recetores celulares, que foi designada de “sistema endocanabinóide”. Este sistema desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase, uma vez que faz a comunicação entre o cérebro e os restantes neurónios e recetores do organismo (6). É composto por quatro elementos-chave: recetores canabinóides, endocanabinóides ou canabinóides endógenos, enzimas e transportador membranar de endocanabinóides (EMT).

No final da década de 80, *William Devane* e *Allyn Howlett* postularam pela primeira vez a existência de recetores canabinóides, ao demonstrar que análogos sintéticos do Δ -9-THC se ligavam a locais específicos das membranas das células cerebrais (17). Esta hipótese foi, posteriormente, comprovada pela identificação desses locais no cérebro de ratos e pela clonagem do primeiro recetor canabinóide, designado CB1. Mais tarde, um segundo recetor foi clonado a partir de uma linha celular pró-mielocítica, sendo designado CB2 (18). Estes recetores integram uma das famílias de recetores acoplados à proteína G mais abundante do sistema nervoso central (13). Quando ativados, interferem com várias vias de sinalização de forma a exercerem os seus efeitos nos diferentes órgãos e tecidos.

Os recetores CB1 surgem maioritariamente no cérebro, com predomínio no hipocampo (responsável pela aprendizagem, memória e resposta ao *stress*), cerebelo (responsável pela coordenação motora), gânglios basais (responsáveis pelo controlo motor) e córtex cerebral (responsável pelas funções cognitivas), sendo os principais responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinóides (16). Nos neurónios, quando um ligando interage com este tipo de recetor ocorre a ativação da proteína G, que é o primeiro componente da transdução de sinais, seguida da inibição da adenilil ciclase que diminui a produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) provocando a abertura dos canais de potássio e o fecho dos canais de cálcio. Como resultado, a transmissão de sinais é diminuída e a libertação de neurotransmissores (ácido γ aminobutírico (GABA) e glutamato) inibida (19).

Os recetores CB2 apresentam cerca de 44% de semelhança estrutural relativamente aos recetores CB1. Encontram-se maioritariamente no sistema imunitário (amígdalas, baço e linfócitos) e no sistema nervoso periférico, especialmente na microglia (20). Quando ativados, inibem a adenilil ciclase e ativam a cascata de sinalização da proteína quinase ativada por

mitógenos (MAPK), reduzindo a libertação de citoquinas e a migração de neutrófilos e macrófagos. Pelo que se associa à modulação de efeitos imunológicos e anti-inflamatórios (13).

Os endocanabinóides são lípidos derivados de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, principalmente o ácido araquidónico. São sintetizados somente quando necessário (ou seja, “*on demand*”), aquando uma lesão tecidual, geralmente devido ao aumento da concentração intracelular de cálcio, a partir de precursores fosfolipídicos (20). Atuam como moléculas sinalizadoras através da ligação aos recetores canabinóides, segundo um processo de sinalização retrógrada. Contrariamente ao habitual, o estímulo é libertado nos neurónios pós-sinápticos, onde ocorre a síntese dos endocanabinóides, que se ligam ao EMT ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinóides das terminações dos neurónios pré-sinápticos (21). Deste modo, medeiam a plasticidade neuronal, a curto e longo prazo, tanto em sinapses excitatórias como inibitórias, regulando várias funções neuronais e comportamentais (15). Caracterizam-se por uma ação local, pelo que não são armazenados, sendo imediatamente degradados.

Até hoje já foram identificados cerca de 200 endocanabinóides, sendo os mais relevantes: a anandamida ou N-araquidonoil etanolamina (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), representados na figura 4.1, ambos agonistas dos recetores canabinóides (6).

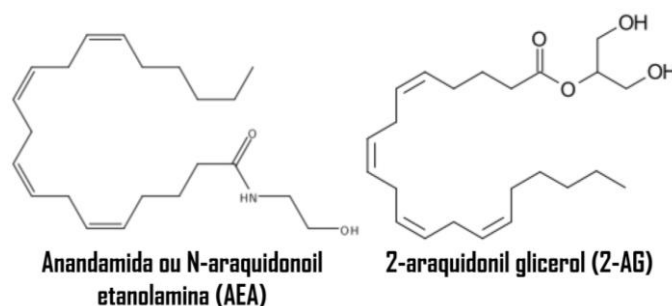


Figura 4.1: Estrutura química dos endocanabinóides mais estudados: Anandamida ou N-araquidonoil etanolamina (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Adaptado de (16).

A AEA foi o primeiro canabinóide endógeno a ser descoberto, a partir de um cérebro de suíno. A sua designação provém da palavra “ananda”, que significa prazer, e “amida”, devido à natureza do seu grupo químico. É um agonista parcial dos recetores canabinóides, apresentando maior afinidade ao tipo 1. Está presente em várias regiões do cérebro humano (hipocampo, estriado e cerebelo), onde os recetores CB1 são abundantes, o que explica o seu papel fisiológico nas funções controladas por essas zonas, nomeadamente a memória, o sono, a dor e a fome (16).

O 2-AG é um agonista total dos recetores CB1 e CB2, com afinidade baixa a moderada. Por ser mais abundante no cérebro do que a anandamida, pensa-se que seja o principal ligando endógeno dos recetores canabinóides do sistema nervoso central (13).

As enzimas são proteínas que catalisam as reações químicas e, como tal, no sistema endocanabinóide produzem e decompõem os endocanabinóides, nomeadamente a hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH) que decompõe a AEA e a monoacilglicerol lípase (MAGL) que decompõe a 2-AG (6).

Apesar de ainda não ser totalmente compreendido, os endocanabinóides desempenham um papel importante, principalmente na regulação de muitos processos fisiológicos. Os estudos têm demonstrado a sua participação na anti-nocicepção (ou seja, inibição da dor), em processos de aprendizagem e memória, no controlo emocional, na neuroprotecção, em processos alimentares, na secreção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, na modulação imunológica, nas reações inflamatórias e na proliferação celular e apoptose (20). Além disso, existem fortes evidências de que a desregulação do sistema endocanabinóide contribui para o desenvolvimento de esquizofrenia e doenças neurodegenerativas (22). Assim, após a descoberta deste sistema, a investigação científica tem-se focado na síntese de moléculas que mimetizem o efeito dos endocanabinóides, para aplicação terapêutica.

5. Uso recreativo da canábis

Segundo o Relatório Europeu sobre Drogas de 2022, estima-se que cerca de 29% dos adultos (15-64 anos), na União Europeia, já tenham consumido algum tipo de droga ilícita. A canábis continua a destacar-se, como a substância mais consumida, com mais de 22 milhões de consumidores no último ano (23).

Distinguem-se três apresentações de canábis destinadas ao uso recreativo (24). A canábis herbácea (conhecida como “erva” ou “marijuana”) que consiste numa mistura de folhas e flores secas da planta, geralmente em combinação com tabaco para ser fumada. Também pode ser usada em infusões ou misturada em produtos alimentícios. A resina de canábis (conhecida como “haxixe”, “pólen” ou “bolota”) obtida por prensagem das secreções resinosas da planta feminina, produzidas nos tricomas glandulares, pelo que se associa a um teor de THC superior em relação à marijuana. E o óleo de haxixe que consiste num extrato líquido concentrado, obtido por extração a quente da planta ou do haxixe com solventes orgânicos. O mercado europeu de drogas é dominado pela canábis herbácea e pela resina, sendo o óleo relativamente raro (23).

Segundo dados do Inquérito Online Europeu sobre Drogas de 2021, dos consumidores de canábis em Portugal, 88% consome canábis herbácea, 64% consome resina, 9% consome óleo e 15% consome em produtos comestíveis (como gomas, bolachas ou infusões) (24).

Recentemente têm surgido novos métodos de consumo, como o *dabbing* e o *cannavaping*. “*Dab*” é o nome comum que designa “óleo de haxixe butano”, que se caracteriza por concentrações de THC superiores às presentes nas formas tradicionais. Pelo que o termo “*dabbing*” consiste na inalação de vapores de “*dab*” aquecido. Por sua vez, o termo “*cannavaping*” refere-se à inalação de fumo através de cigarros eletrónicos.

De acordo com o Relatório Europeu sobre Drogas de 2022 tem sido verificado um aumento da potência (isto é, do conteúdo em THC) da canábis herbácea e da resina, resultante dos avanços nas técnicas de cultivo, extração e produção, bem como da utilização de plantas híbridas de estirpes (23). O que se reflete num risco aumentado para a saúde dos consumidores. Outro fator que tem gerado preocupação é a adulteração com canabinóides sintéticos, tendo sido já detetados vários casos, desde julho de 2020, por parte de oito Estados-Membro da União Europeia (23). Da mesma forma, a adição de canabinóides sintéticos pode promover situações de intoxicação mais intensa e potenciar os efeitos nocivos.

Os riscos associados ao consumo de canábis estão bem documentados, especialmente os danos na saúde mental. Segundo dados da rede hospitalar *Euro-DEN Plus*, em 2020, a canábis foi a substância mais frequentemente associada a casos de intoxicação aguda por consumo de drogas (23). Contudo é difícil estabelecer um nexo de causalidade direto, visto que, geralmente, estão concomitantemente presentes outras substâncias (25). Porém, estudos prospetivos, longitudinais e epidemiológicos relatam consistentemente uma associação entre o consumo de canábis e o risco de psicose.

O uso recreativo de canábis na adolescência tem sido associado a um aumento do risco de desenvolvimento de depressão e comportamentos suicidas, mesmo na ausência de uma condição pré-mórbida (25). A exposição pré-natal também se tem revelado um motivo de preocupação. Foram encontradas associações com perturbações no sono, menor cognição, menor volume de substância cinzenta e branca, menor volume intracraniano total, reduzido peso fetal, transtornos afetivos e transtorno do déficite de atenção com hiperatividade (25).

No entanto, importa salientar que a canábis não é categoricamente mais perigosa para a saúde do que outras substâncias comuns, como o álcool e o tabaco. Ressalva-se que, ao contrário do consumo de álcool, a canábis não se correlaciona com comportamentos violentos nem de desordem pública. Em Portugal, de acordo com os dados recolhidos no Inquérito Online Europeu sobre Drogas de 2021, os principais motivos descritos para o consumo de canábis são: controlo do *stress* (84%), diversão (60%), melhoria do sono (52%), controlo da ansiedade/depressão (40%), questão social (36%), melhoria do desempenho (21%), redução da dor e/ou inflamação (15%) e curiosidade (3%) (24).

Neste contexto, recentemente tem sido discutida a possibilidade de legalização do uso recreativo de canábis, para além das políticas de descriminalização e despenalização. Porém, a legalização não medicinal da canábis é uma questão controversa, devido a vários fatores morais, éticos, legislativos, logísticos e de saúde pública associados ao tema. A descriminalização difere da legalização no sentido em que consumir substâncias psicoativas ilícitas continua a ser punível por lei, mas deixa de ser um comportamento alvo de processo crime, passando a constituir apenas uma contraordenação social. Enquanto a legalização significa que a canábis fica legalmente disponível, sendo o governo responsável por regular a sua venda e consumo (26).

Segundo o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodpendência, Portugal é o segundo país da Europa que mais consome canábis de forma regular (23). Em 2001, a lei

nº30/2000 e o decreto-lei nº130-A/2001 permitiram a descriminalização da posse e do consumo de drogas ilícitas, mas não a sua despenalização. Recentemente tem sido debatida a legalização da canábica para fins não medicinais, no Parlamento, mas ainda não é um assunto consensual. Os partidos alegam que a proibição não impede o aumento do número de consumidores e promove situações de insegurança e desinformação, expondo os consumidores ao submundo criminoso e à canábica adulterada, para além dos gastos de recursos públicos e sobrecarga dos tribunais (27).

O Uruguai tornou-se, em dezembro de 2013, o primeiro país do mundo a legalizar a produção, o fornecimento e o uso recreativo de canábica por adultos. Estabeleceram-se três formas legais de obter a canábica: auto-cultivo (limitado a um máximo de seis plantas), venda em farmácia e ingresso num clube (sem fins lucrativos) (26). Para isso é necessário que o consumidor se registre no Instituto de Regulação e Controle da Cannabis (IRCCA). Foi definido um limite máximo semanal de compra e está proibida qualquer forma de publicidade. A venda da canábica é controlada pelo governo através de uma rede de pontos de venda licenciados e pelo estabelecimento do preço de venda. Contudo, fumar no local de trabalho e conduzir sob efeito da planta continua a ser ilegal. De forma a consciencializar a população sobre os riscos associados ao consumo de canábica, as autoridades públicas uruguaias produziram documentos educativos (25).

Seguindo-se o Canadá que, em outubro de 2018, criou uma estrutura legal para o controlo da produção, distribuição, venda e posse de canábica. Esta permite o auto-cultivo até um máximo de quatro plantas, a partir de sementes licenciadas, e impõe limites na quantidade em posse. À semelhança do Uruguai, as autoridades de saúde canadenses desenvolveram “diretrizes de uso de canábica de baixo risco”, para educação da população (25). E é, também, proibida a publicidade e a condução sob efeito da planta.

Alguns estados dos EUA (como Oregon, Washington DC e Colorado) também já legalizaram o consumo recreativo de canábica. Manteve-se a proibição de condução sob efeito da planta e a sua venda apenas é permitida a maiores de 21 anos. Contrariamente ao Uruguai, que teve como base legislativa a saúde pública, nestes a comercialização da canábica baseia-se num regime com fins lucrativos (28). Nos estados de Washington DC e Colorado é permitida a publicidade à canábica. Salienta-se que, após a entrada em vigor da legislação, se verificou uma redução nas admissões hospitalares por dor crónica no Colorado (25).

Na Europa ainda nenhum país avançou com a legalização total da canábis. Enquanto a Suécia adota uma visão de “sociedade livre de drogas”, outros países têm vindo a adotar modelos intermédios entre a proibição e a legalização (dita “legalização *de fato*”) (25). São exemplos, os Países Baixos, Espanha e Bélgica, onde a venda e consumo de canábis apenas é aceite em *coffeeshop* e *cannabis club*, sem que os governos controlem a produção ou o preço (28). Atualmente, o auto-cultivo já é permitido em países como Malta e Países Baixos.

Apesar destas alterações legislativas serem relativamente recentes e ainda carecem de ajustes, já é possível obter algumas conclusões. De uma forma geral, tem-se verificado uma redução criminal e dos consequentes custos judiciais, redução na oferta de canábis sintético, declínio na economia “negra” e aumento da receita tributária (26). Porém, também se podem registar pontos negativos como o aumento da curiosidade pelo consumo, o aumento do número de acidentes rodoviários e a falta de registo de consumidor (no sistema implementado pelo Uruguai) (28).

Ao discutir a legalização da canábis, deve-se ter em consideração que as abordagens devem ser ajustadas e adequadas ao contexto de cada país e respetivos aspetos sociais, culturais e económicos. Dado que as políticas referidas anteriormente foram implementadas há relativamente pouco tempo, os seus verdadeiros efeitos na saúde pública ainda não são relevantes (28).

6. Uso medicinal da canábis

O uso de preparações derivadas de *Cannabis sativa* para fins medicinais tem uma longa história. No século XX, verificou-se um declínio do seu consumo para estes fins. No entanto, nos últimos 20 anos houve um ressurgimento de interesse clínico e científico, principalmente após a descoberta do sistema endocanabinóide no início de 1990 (5).

O debate sobre a legalização da canábis para fins medicinais dura há mais de um século. Desde 1860 que os EUA começaram a implementar normas para a venda de canábis. Em 1925, uma alteração na Convenção Internacional do Ópio (1912) veio incluir a *Cannabis sativa* na lista de substâncias controladas, proibindo a exportação para países em que a sua utilização fosse proibida. O que obrigou os países importadores a emitir certificados que garantissem que a sua utilização fosse exclusivamente para fins científicos e medicinais (29). Em 1937, *Roosevelt* implementou a “*Marihuana Tax Act*”, que proibiu a posse de canábis através de um imposto impagável.

A Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961 é um tratado internacional das Nações Unidas que teve como objetivo promover o controlo da produção, comércio e posse de substâncias psicotrópicas, tendo organizado estas substâncias em diferentes quadros (29). A canábis, resina de canábis, extratos e tinturas encontram-se no quadro I, que lista os estupefacientes associados a suscetibilidade de abuso e efeitos nocivos (30).

Inicialmente a canábis (extremidade dos ramos floridos ou frutificados da planta, excluindo sementes e folhas que não sejam acompanhadas de sumidades, cuja resina não tenha sido extraída) e a resina de canábis (resina separada, em bruto ou purificada, obtida a partir da planta) encontravam-se, também, no quadro IV da convenção de 1961, que lista preparações caracterizadas por inutilidade terapêutica (30). Em dezembro de 2020, a Comissão de Drogas Narcóticas (CDN) da Organização das Nações Unidas (ONU) retirou-as desta lista, passando apenas a integrar o quadro I. Com esta alteração passou a ser reconhecida a existência de propriedades medicinais aos constituintes da canábis. Na prática, a ONU é responsável apenas por recomendações, estando a legislação a cargo de cada país. Desta forma, abriram-se portas à investigação clínica com canábis que, devido à sua classificação, estava limitada.

Em 1971, a Convenção sobre Psicotrópicos organizou as substâncias em quatro tabelas, em escala inversa, consoante o risco para a saúde pública e a utilidade terapêutica (29). O THC foi alocado na tabela I, estando associado a elevado risco para a saúde pública e uso terapêutico

limitado. Por outro lado, o *dronabinol* (análogo sintético de THC) foi classificado na tabela II associando-se a risco substancial para a saúde pública e uso terapêutico baixo a moderado (31).

6.1. Situação a nível mundial

Ano após ano, o mapa de países (figura 6.1), onde é legal o uso de canábis para fins medicinais, vai-se expandindo. Embora a legalização do uso recreativo continue a levantar muitas dúvidas e, por enquanto, poucos países a tenham regulamentado, o uso terapêutico parece estar a criar um consenso. O cenário político para o uso medicinal da canábis está a evoluir na Europa, porém a disponibilidade de produtos e os quadros regulamentares ainda são discrepantes.

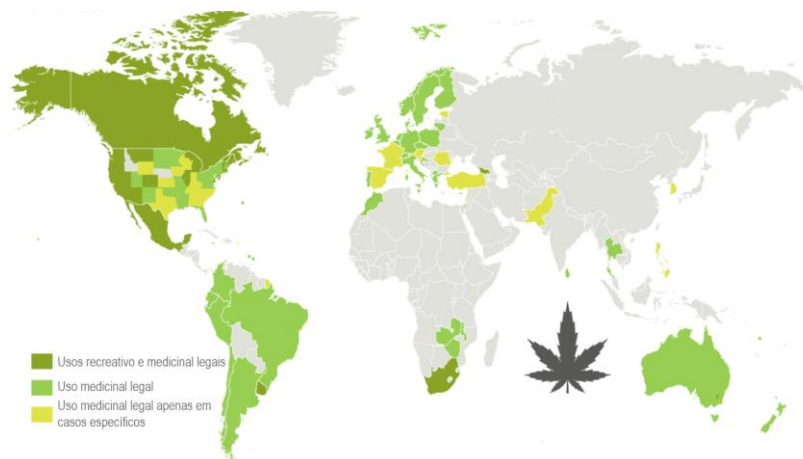


Figura 6.1: Mapa representativo dos países onde é legal o uso recreativo e/ou medicinal da canábis. Adaptado de (32).

Os EUA foram os pioneiros na legalização da canábis para fins medicinais (1990), seguindo-se o Canadá (1999). Após várias alterações legislativas, principalmente no que respeita ao acesso dos doentes, o Canadá tornou-se líder mundial em canábis medicinal com uma indústria comercial reconhecida internacionalmente.

A abordagem legislativa mais comum baseia-se num esquema de acesso especial, limitado a um conjunto restrito de condições médicas (5). Esta foi adotada por países como Croácia, Dinamarca, Finlândia, Noruega, Polónia e Suécia. Outros países optaram pela criação de programas de acesso estabelecido, como é o caso dos Países Baixos, República Checa, Alemanha e Itália.

Os Países Baixos, desde 2003, que permitem um acesso mais amplo a medicamentos e preparações de canábis (5). Sendo que qualquer médico habilitado pode prescrever, seja qual for a patologia, desde que a terapêutica convencional não esteja a ser segura ou efetiva.

A República Checa, desde 2013, que opera uma política mais restrita. A prescrição é limitada a médicos especialmente qualificados e a quatro indicações médicas (cancro, doença de *Parkinson*, esclerose múltipla e psoríase), sendo também a dispensa limitada a um número restrito de farmácias.

Na Alemanha, o quadro jurídico desenvolveu-se ao longo de vários anos, como resultado de contestações judiciais ao Estado. Em 2017, a lei “*cannabis as medicine*” criou um mecanismo para o fornecimento de canábis com controlo de qualidade, incluindo a produção doméstica (5). E a prescrição não é restrita a determinados médicos especialistas nem a indicações médicas específicas.

A Itália, por outro lado, decidiu investir na produção de preparações padronizadas de canábis. O cultivo limita-se a duas variedades certificadas, estando disponíveis duas formulações. Qualquer médico pode prescrever este tipo de preparação, que pode ser preparada em qualquer farmácia, desde que para uma das três indicações aprovadas (esclerose múltipla, dor crónica, náuseas e vômitos associados a cancro ou infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)) (5).

6.2. Panorama atual em Portugal

Em Portugal a canábis é classificada como estupefaciente, incluindo-se na tabela I-C anexa ao decreto-lei nº15/93, pelo que é proibida a sua utilização para outros fins, que não medicinais, à exceção das fibras e sementes de variedades com baixo teor de THC para fins industriais (33).

Apesar de não ser legal o cultivo de *Cannabis sativa* para fins recreativos em Portugal, de acordo com o decreto-lei nº23/99, é legal para fins industriais. Dada a procura no mercado de produtos à base de canábis, em agosto de 2020, procedeu-se à alteração do decreto regulamentar nº61/94, que determina as regras de controlo do mercado lícito de substâncias psicotrópicas e estupefacientes. Deste modo, o governo definiu responsabilidades às autoridades oficiais que fiscalizam o setor e tornou a produção sujeita a autorização.

Relativamente ao cultivo para fins medicinais está, também, dependente de pedido de autorização ao *Infarmed*.

Em 2018 foi aprovada em Assembleia da República a lei nº33/2018, de 18 de julho, que veio estabelecer o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, tendo o decreto-lei nº8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação. Este quadro legal tem como objetivo tornar acessível o tratamento com canábis medicinal, garantindo o cumprimento de todos os requisitos necessários, de forma a salvaguardar a saúde pública e a prevenir o uso indevido de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas (1).

Entende-se por “medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis”, as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábis. E por “uso para fins medicinais”, a sua utilização quando prescrita por um médico, mediante receita médica especial (4).

Distingue-se “preparação à base da planta da canábis” por ser obtida submetendo as substâncias derivadas da planta a tratamentos como extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação, de “substância à base da planta da canábis” que se refere apenas à planta, ou parte dela, inteira, fragmentada ou cortada, ou ao exsudado não sujeito a tratamento específico (34).

Atendendo às características destes produtos, a sua prescrição está limitada às indicações terapêuticas listadas na deliberação nº11/CD/2019, divulgada pelo *Infarmed* (35), particularmente aos casos em que os tratamentos convencionais não produziram os efeitos esperados ou provocaram efeitos adversos relevantes. Para isso, as preparações e substâncias requerem autorização de colocação no mercado (ACM) e os medicamentos requerem autorização de introdução no mercado (AIM), ambas concedidas pelo *Infarmed* (34).

Quanto à dispensa, é exclusiva em farmácia por farmacêutico mediante apresentação da prescrição médica e verificação da identidade do adquirente (em caso de ser menor de idade ou estar inabilitado é necessária tutela legal e respetiva comprovação). A pessoa que detém a prescrição médica apenas está legalmente autorizada a deter e transportar a quantidade mencionada na receita (4).

O *Infarmed* é responsável por regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação/exportação, trânsito, aquisição, venda e entrega, garantindo o cumprimento do quadro legal estabelecido. Também é da sua responsabilidade a avaliação crítica de suspeitas de reação adversa (isto é, resposta nociva e não intencional) decorrentes do uso de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida (4).

Com a entrada em vigor do decreto-lei nº8/2019, muitos produtos à base de óleo de sementes de canábida, que anteriormente eram considerados suplementos alimentares, foram retirados do mercado, uma vez que passaram a ser considerados como preparações à base da planta da canábida e, como tal, estão sujeitos a ACM. Para manterem a classificação de suplemento alimentar têm de ser obtidos a partir de sementes que integrem o Catálogo Comum de Variedades de Espécies Agrícolas (ou seja, com teor igual ou inferior a 0,2% de THC) (36). Desta forma, ao apresentarem quantidades residuais de THC não se associam às propriedades terapêuticas atribuídas à canábida. Para ser colocado no mercado um suplemento alimentar com CBD é necessária avaliação de risco pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) (36). Em Portugal, a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a entidade competente pela regulamentação dos suplementos alimentares, e a fiscalização está a cargo da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE).

Relativamente aos cosméticos, os princípios aplicados são semelhantes. O regulamento (CE) nº1223/2009 proíbe a inclusão em produtos cosméticos de substâncias que constem no quadro I da Convenção Única sobre Estupefacientes de 1961 (33). Contudo, excetuam-se desta proibição, substâncias e preparações obtidas a partir de sementes de canábida com teor em THC inferior, ou igual, a 0,2%, inscritas no Catálogo Comum de Variedades de Espécies Agrícolas. A utilização de CBD em cosméticos deve ser analisada caso a caso e carece de uma avaliação de segurança. A Pessoa Responsável deve assegurar o cumprimento da legislação aplicável e a segurança dos produtos cosméticos nas condições de uso previstas (33).

Desde que a lei nº33/2018 foi aprovada, apenas uma substância à base da planta foi autorizada a circular no mercado português. Trata-se da *Tilray Flor Seca THC 18* que consiste na flor seca da planta feminina de canábida, contendo 18% de THC e <1% de CBD, para inalação por vaporização através de dispositivo médico certificado (37). Tendo em conta a lista de indicações aprovada pelo *Infarmed* (35), as inflorescências com teor elevado de THC destinam-se ao alívio de náuseas e vômitos, estimulação do apetite em cuidados paliativos e alívio

sintomático do glaucoma, enquanto que com teor elevado ou equilibrado de THC e CBD se destinam ao alívio da dor crónica, síndrome de *Gilles de la Tourette* e espasticidade (37). Dada a sua concentração, esta substância não está indicada para o tratamento da epilepsia, síndrome de *Dravet* nem síndrome de *Lennox Gastaut*, uma vez que estas patologias requerem um teor elevado de CBD (38). Apresenta um valor de preço de venda ao público (PVP) de 150€ e, tendo em conta o processo simplificado de autorização de colocação no mercado, que não exige ensaios clínicos prévios que provem a sua eficácia, não se encontra participado pelo Estado (37). Este valor é proposto pelo titular da ACM e, posteriormente, sujeito a aprovação pelo *Infarmed*, tal como definido na portaria nº44-A/2019.

O único medicamento à base da planta da canábida atualmente comercializado em Portugal é o *Sativex*®, aprovado desde 2012, uma solução para pulverização bucal que consiste num extrato alcoólico da planta com 27mg/mL de Δ -9-THC e 25mg/mL de CBD, indicado para o alívio da rigidez muscular na esclerose múltipla (39). Em 2019 passou a ser dispensado em farmácia comunitária com um valor de PVP de 475,27€ e uma percentagem de participação de 37% (inclui-se no grupo dos analgésicos e antipiréticos, sendo participado pelo escalão C) (39).

7. Farmacologia

7.1. Farmacodinâmica

O THC é um agonista parcial dos recetores canabinóides, que mimetiza a ação dos endocannabinóides (40). Da sua ligação aos recetores CB1 resultam efeitos psicoativos e psicomiméticos (isto é, efeitos semelhantes a um estado de psicose), através da diminuição dos níveis de neurotransmissores, como o GABA e o glutamato, e do aumento da libertação de dopamina no córtex pré-frontal (6). Através da ativação dos recetores CB2 modula efeitos imunológicos e anti-inflamatórios. O THC é, também, capaz de aumentar os níveis de AEA, ao competir pela ligação a proteínas de ligação a ácidos gordos (FABP), e de adenosina, por ligação aos recetores de adenosina A1 (38,41).

Salienta-se que os efeitos produzidos pelo THC dependem da dose. Assim, em baixa dose, o THC induz euforia, relaxamento e reduz a ansiedade. Enquanto que, em alta dose, promove disforia, distorção sensorial, alucinações e aumento da ansiedade (41).

O CBD apresenta baixa afinidade para os recetores canabinóides e, ao contrário do THC, não promove psicoatividade (40). Comporta-se como modulador alostérico negativo do recetor CB1, antagonizando a ação do THC. Desta forma, ao combinar CBD com THC, é possível reduzir os efeitos indesejáveis do THC, ao mesmo tempo que o CBD contribui com as suas propriedades terapêuticas. Os efeitos antipsicóticos do CBD estão, também, relacionados com a inibição de FAAH e conseqüente diminuição da degradação de anandamida, promovendo a ação desta nos recetores canabinóides (15).

Adicionalmente, o CBD atua como agonista inverso dos recetores CB2, GPR3, GPR6 e GPR12, e inibe a recaptção sináptica de noradrenalina, GABA, adenosina e dopamina (41). Contudo, o interesse clínico do CBD reside, principalmente, no poder antioxidante contra os radicais livres de oxigénio, produzidos nos neurónios como resultado da libertação excessiva de glutamato, que lhe confere efeito neuro-protetor (6).

Tanto o THC como o CBD apresentam atividade noutros recetores, que se encontram resumidos no quadro 7.1. De uma forma geral, os recetores acoplados à proteína G (GPR) desempenham um papel importante na regulação do metabolismo ósseo e do metabolismo lipídico, no controlo da dor e na proliferação de células tumorais. Particularmente, o recetor GPR18 parece estar envolvido na regulação da pressão intraocular, e o recetor GPR55 nos efeitos anticonvulsivos, pró-inflamatórios e neuro-protetores dos fitocannabinóides (42). Os

recetores de serotonina (5-HT) estão envolvidos na libertação de neurotransmissores como o glutamato, a dopamina e o GABA, associando-se a efeitos ansiolíticos e neuro-protetores (43). Os canais catiónicos recetores de potencial transitório (TRP) estão envolvidos no reconhecimento de estímulos térmicos e mecanismos nociceptivos e moduladores da inflamação local (15). Os recetores opióides são responsáveis pela modulação da dor. Os recetores gama ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR γ) funcionam como fatores de transcrição que regulam a expressão de genes, desempenhando um papel essencial na diferenciação celular, inflamação, metabolismo e homeostase energética e carcinogénese (20). Por último, os recetores de glicina (GlyR) atuam através de canais de cloro, contribuindo para o relaxamento muscular e analgesia (42).

Quadro 7.1: Resumo da atividade, descrita na literatura, do tetrahidrocanabinol (THC) e do canabidiol (CBD) em diversos recetores do organismo (38,40-43).

Tipo de recetor:	THC:	CBD:
CB1	Agonista parcial	Modulador alostérico negativo
CB2	Agonista parcial	Agonista inverso
GPR18	Agonista	Antagonista
GPR55	Agonista	Antagonista
5-HT _{1A}	Antagonista	Agonista
5-HT _{2A}	Antagonista	Agonista
5-HT _{3A}	Antagonista	Antagonista
TRPV1 (recetor da capsaicina)	Sem interação	Agonista
TRPV2	Agonista	Agonista
TRPV3	Agonista	agonista
TRPA1 (recetor <i>wasabi</i>)	Agonista	Agonista
TRPM8 (recetor de frio e mentol)	Antagonista	Antagonista
Recetor de opióides	Modulador alostérico	Modulador alostérico
PPAR γ	Agonista	Agonista
GlyR	Modulador alostérico positivo	Modulador alostérico positivo

Recetores canabinóides (CB1 e CB2), Recetores acoplados à proteína G (GPR18 e GPR55), Recetores de serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{3A}), Canal catiónico recetor de potencial transitório vanilóide (TRPV1, TRPV2 e TRPV3), Canal catiónico recetor de potencial transitório anquirina (TRPA1), Canal catiónico recetor de potencial transitório melastatina (TRPM8), Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ), Recetor de glicina (GlyR).

O quadro 7.2. resume os principais efeitos, descritos na literatura, dos dois canabinóides exógenos mais estudados.

Quadro 7.2: Resumo dos potenciais efeitos, descritos na literatura, do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) (9,45,46).

THC:	CBD:
Ansiolítico, sedativo, analgésico, estimulante do apetite, antiemético, anticonvulsivante, anti-inflamatório, imunossupressor, anti tumoral, antiespasmódico, relaxante muscular, indutor do sono Efeitos aditivos, cognitivos e comportamentais	Anti-inflamatório, analgésico, relaxante, ansiolítico, neuro-protetor, anticonvulsivante, antioxidante, imunossupressor, anti tumoral, antiespasmódico, antipsicótico

7.2. Farmacocinética

Em relação à *Tilray Flor Seca THC 18* não está definida cientificamente uma dose, uma vez que a absorção das substâncias ativas varia fortemente entre indivíduos. A inalação depende, entre outros fatores, do grau de aquecimento, técnica de inalação, número de inalações, intervalos entre inalações e capacidade pulmonar, pelo que é recomendável uma titulação gradual, avaliação contínua da terapêutica e monitorização regular do doente (nomeadamente com recurso a questionários validados para avaliação da qualidade de vida) (37).

Destaca-se aqui que não é permitido em nenhum país europeu fumar esta planta para fins medicinais, devido às diferenças na composição química das diferentes espécies e à formação de substâncias carcinogénicas derivadas da combustão (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, amónia e monóxido de carbono), pelo que a via inalatória mencionada se refere à forma vaporizada e não à forma fumada (associada ao uso recreativo) (3). Contudo, em Israel, que é o atual líder mundial em investigação sobre canábis medicinal, estão legalmente disponíveis aos doentes óleos e flores secas de canábis, destinados a serem fumados (5).

A via inalatória proporciona um rápido início de ação, a possibilidade de auto-titulação da dose e um pico de concentração sérica maior em relação à maioria das outras vias de administração, porém esse pico decresce rapidamente. Deste modo, o THC vaporizado e inalado atinge concentrações máximas no plasma em 5-10min, com uma biodisponibilidade de cerca de 20-30% (37). A absorção está dependente da técnica de inalação, variando de indivíduo

para indivíduo. Os fitocannabinóides são moléculas altamente hidrofóbicas, logo lipossolúveis, pelo que se acumulam no tecido adiposo, podendo ser encontradas 4 semanas após a administração, e atravessam a barreira hematoencefálica (40). O THC apresenta elevada afinidade às proteínas plasmáticas (aproximadamente 97%) (37). O metabolismo dos fitocannabinóides é predominantemente hepático, sendo por fim excretados nas fezes e urina (39).

Relativamente aos medicamentos à base da planta da canábida, a via oral tem vindo a ganhar destaque, uma vez que permite superar alguns inconvenientes da via inalatória. A principal vantagem é utilizar extratos purificados ou moléculas sintéticas de dosagem conhecida, o que permite manter as concentrações séricas relativamente estáveis. Por outro lado, na administração oral a absorção de THC e CBD é mais lenta e a biodisponibilidade mais baixa (6-20%) que na administração inalatória, devido à degradação pelo ácido do estômago e no intestino e ao extenso metabolismo hepático, atingindo picos menores de concentração (47). Pelo que, outras vias que evitem o efeito de primeira passagem, como são exemplo a via retal, sublingual, dérmica e oftálmica, estão a ser atualmente exploradas. A concentração plasmática, após administração oral, é modificada por uma refeição rica em lípidos, aumentando a absorção até 90-95% (47). Em particular, o *Sativex*® permite a administração de uma dose consistente e titulável, alcançando a concentração máxima no plasma após 45-120min (39).

8. Segurança

8.1. Efeitos adversos

Dada a extensa distribuição dos recetores canabinóides, as substâncias ativas da canábis podem exercer diversos efeitos no organismo humano (figura 8.1), entre eles efeitos potencialmente nocivos. Por isso, o recurso à canábis medicinal implica orientações e disciplina para que se obtenham os resultados terapêuticos esperados.

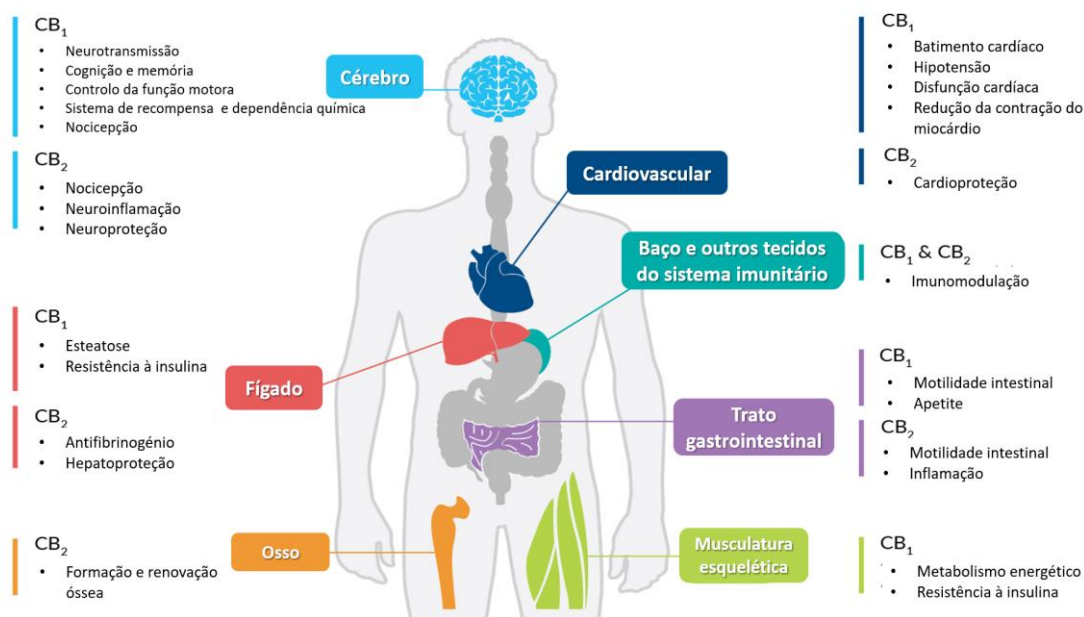


Figura 8.1: Distribuição dos recetores canabinóides, do tipo 1 e tipo 2, no organismo humano, e respetivos mecanismos sobre os quais exercem efeitos. Adaptado de (48).

O quadro 8.1 apresenta os principais efeitos adversos, decorrentes do consumo de canábis, descritos na literatura. Uma vez que para fins terapêuticos, a dose de canábis administrada é controlada, os efeitos a nível psíquico são mais discretos do que os observados no consumo recreativo. É de referir que os efeitos descritos são temporários e dose-dependentes, estando sobretudo associados à ação do THC, podendo ser atenuados quando em combinação com CBD.

Quadro 8.1: Principais efeitos adversos decorrentes do consumo de fitocanabinóides, descritos na literatura (37,39,49).

Efeitos adversos:
Taquicardia, alterações temporárias na pressão arterial, hipotensão postural, vermelhidão ocular (vasodilatação), boca seca, sonolência, tonturas, vertigens, alterações de humor (euforia/disforia), alterações cognitivas e na memória, discordância motora, confusão mental, alteração da percepção da realidade (alucinações, paranoia), redução do tempo de reação (apatia), ansiedade, psicose

Relativamente ao THC, embora os seus efeitos psicoativos sejam procurados pelos consumidores recreativos, visto se associar à sensação de bem-estar, para indivíduos com predisposição a transtornos psicóticos, é necessária cautela, pois pode promover sintomas psicóticos e convulsões psicóticas semelhantes às observadas na esquizofrenia (37). O THC, ao ativar os recetores CB1, promove o aumento dos níveis de endocanabinóides, nomeadamente no líquido cefalorraquidiano, tal como ocorre na esquizofrenia (15).

Quanto ao uso recreativo da canábida, geralmente ocorre através de cigarros em associação com tabaco. Esta constitui a via mais rápida para a intoxicação aguda, uma vez que o fumo é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea, sendo os efeitos do THC no cérebro sentidos em poucos minutos (49).

Recentemente tem sido associado a anomalias espermáticas, diminuição da motilidade espermática e alterações estruturais nos testículos, porém são conclusões obtidas em modelo animal podendo não ser efeitos extrapoláveis ao ser humano (50). Contudo, a maior preocupação com este composto é o potencial de abuso e dependência física e psicológica.

Os canabinóides exógenos aumentam a libertação de dopamina e alteram o processamento endocanabinóide no circuito cerebral do prazer, conhecido como sistema de recompensa mesocorticolímbico. Através do efeito agonista dos recetores CB1, ocorre a inibição pré-sináptica dos neurónios da área tegmental ventral e, conseqüente, diminuição da libertação de GABA. O nível reduzido deste neurotransmissor na fenda sináptica promove a libertação de dopamina (neurotransmissor que atua no sistema nervoso central, modulando funções emocionais, de atenção e humor na porção límbica cerebral), gerando uma sensação de prazer, que leva o consumidor a repetir a experiência (51). Desta forma, quando é interrompido abruptamente um uso contínuo de canabinóides, podem surgir sintomas de abstinência

associados à redução da transmissão dopaminérgica e à produção da hormona do *stress*. Entre eles, agitação, sudorese, irritabilidade, insónia, tremores, perda de apetite, vômitos, diarreia, dor abdominal e agressividade (37).

Quanto ao CBD, estudos revelam boa tolerabilidade e segurança, mesmo em doses elevadas, não havendo indícios de que cause dependência (52). Associa-se apenas a efeitos secundários ligeiros como boca seca, tonturas, sonolência, fadiga, alterações gastrointestinais e de apetite.

No que respeita a medicamentos e preparações à base de canábis, as informações ainda são limitadas pois, em geral, os participantes dos ensaios clínicos apresentam boa tolerabilidade. Os efeitos adversos, embora raros, quando ocorrem resultam de uma dose alta ou do uso concomitante com outras substâncias, como o álcool, e apresentam um carácter reversível e uma intensidade leve/moderada não constituindo assim razão para o abandono dos voluntários em estudo (37).

Ainda decorrem discussões sobre os efeitos a longo prazo do consumo de canábis, especialmente quanto à cognição e à memória. Tem sido demonstrado um potencial impacto negativo no desenvolvimento cerebral, principalmente na adolescência, resultante da diminuição do volume do hipocampo (região do cérebro responsável pela formação de memórias) e da atividade das regiões pré-frontais relacionadas com a função cognitiva (37). Face ao exposto, é necessária e recomendada uma análise de risco antes da prescrição de canábis medicinal, em doentes com menos de 25 anos (39).

Apesar de a avaliação da segurança dos fitocannabinóides ser complexa, devido à influência de vários fatores, de uma forma geral a canábis apresenta um perfil de segurança superior quando comparado a algumas substâncias com aplicação clínica (3). Não se verificam relatos científicos de morte por overdose de *Cannabis sativa*, dada a reduzida presença de recetores canabinóides no tronco cerebral, o que torna o risco de depressão cardiorrespiratória muito baixo. Para além disso, a dose fatal de THC observada em roedores é extremamente elevada, sendo a dose extrapolada para humanos de 15 a 70g, que corresponde a uma quantidade muito superior àquela que um consumidor, mesmo recreativo, consumiria num dia (53). Porém, embora o efeito positivo da canábis seja promissor, como em todos os medicamentos, os riscos e os efeitos adversos não devem ser subestimados (37).

8.2. Contraindicações

De acordo com a literatura, o recurso a medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis encontra-se geralmente contraindicado, ou associado a precauções, nos casos apresentados no quadro 8.2.

Quadro 88.2: Lista de contra-indicações e precauções adicionais mencionadas no resumo das características do medicamento de Tilray Flor Seca e Sativex® (37,39).

Contraindicação/Precaução:	Observação:
Indivíduos menores de 18 anos	Efeitos potencialmente adversos no cérebro em desenvolvimento
Hipersensibilidade a canabinóides	Metabolismo lento em idosos aumenta probabilidade de ocorrência de efeitos adversos
Transtornos de personalidade ou ansiedade graves	Risco de descompensação aumentado pelo THC
Psicose	Risco aumentado de convulsão pelo THC
Gravidez e amamentação	Canabinóides atravessam a placenta, associando-se a um risco acrescido de atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença, e são excretados no leite materno
Doença cardiovascular grave instável ou doença pulmonar grave	Risco cardiovascular aumentado pelo THC
Doença grave hepática ou renal	Risco aumentado de acumulação de canabinóides
Planeamento de gravidez	Apesar de ainda não estar comprovado o potencial efeito prejudicial na fertilidade e desenvolvimento gestacional do feto, é aconselhável ponderação

8.3. Interações

Ainda não existe evidência suficiente, sendo rara a detecção de interações medicamentosas clinicamente relevantes. No entanto, sabe-se que os canabinóides sofrem metabolismo hepático, tornando provável interações farmacocinéticas com fármacos metabolizados pelo citocromo P450, especialmente substratos das isoenzimas CYP2A9 e CYP3A4 (tais como macrólidos, antimicóticos, amiodarona, primidona, isoniazida, carbamazepina, fenitoína, inibidores da proteinase do HIV, antagonistas dos canais de cálcio, fenobarbital, rifabutina, troglitazona e hipericão) (37,39).

O THC, ao ligar-se às proteínas plasmáticas, pode interagir e deslocar medicamentos, como varfarina, ciclosporina e anfotericina B (37). Também o CBD parece influenciar a farmacocinética de algumas substâncias, devido à sua capacidade inibitória da glicoproteína P responsável pelo transporte de fármacos (52).

Particularmente, existe um risco teórico de efeito aditivo dos canabinóides com relaxantes musculares, como o baclofeno e as benzodiazepinas, aumentando o risco de queda. Porém, este não foi observado em ensaios clínicos com o medicamento *Sativex*® (39).

Assim, tal como em qualquer outro fármaco existem riscos, sendo importante que haja conhecimento deles e, mediante isso, contrabalançar o benefício/risco, adaptando o esquema posológico à situação patológica de cada doente para que este possa retirar o melhor proveito da terapêutica.

9. Aplicações terapêuticas

Com a descoberta do sistema endocanabinóide e a caracterização dos fitocanabinóides, a investigação científica sobre a utilização da canábida para fins terapêuticos, de forma segura, começou a crescer a nível mundial.

Na Índia a canábida era consumida de três formas diferentes, o que contribuiu para o melhor conhecimento dos efeitos psicoativos da planta (7). O *bhang* que consistia nas folhas secas e inflorescências de plantas não maduras, era considerada a preparação com menos efeito. A *ganja* consistia em pequenas folhas da parte superior e inflorescências de plantas fêmeas, com o intuito de ser fumada. E a preparação com mais efeitos psicoativos, denominada *charas*, que era constituída exclusivamente pela resina das folhas de plantas fêmeas. Hoje sabe-se que os fitocanabinóides estão distribuídos por toda a planta, porém as flores, folhas secas e talos apresentam concentrações de THC que podem variar de 1 a 5% enquanto a resina pode atingir concentrações de 5 a 10% (19).

A subespécie *cannabis sativa L.* caracteriza-se por uma maior concentração de THC, associando-se a efeitos estimulantes e energizantes, enquanto a subespécie *cannabis indica L.* apresenta maior concentração de CBD, associando-se a efeitos relaxantes e sedativos (11). Por outro lado, a subespécie *cannabis ruderalis J.* caracteriza-se por um reduzido teor em fitocanabinóides (6).

Face ao crescente interesse dos últimos anos quanto ao uso medicinal da canábida, o panorama em relação à planta tem vindo a mudar, como reflexo das recentes investigações médicas que vieram revelar e dar suporte à existência de um potencial terapêutico significativo. Neste contexto, em Portugal, o *Infarmed* publicou a 31 de janeiro de 2019, através da deliberação nº11/CD/2019, a lista das indicações terapêuticas que são consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábida, sendo elas (35):

- i) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula
- ii) Náuseas e vômitos resultantes de quimioterapia, radioterapia, terapia combinada de HIV ou medicação para a hepatite C
- iii) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com HIV
- iv) Dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso (dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após *Herpes zoster*)

- v) Síndrome de *Gilles de la Tourette*
- vi) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância (síndrome de *Dravet* e síndrome de *Lennox-Gastaut*)
- vii) Glaucoma resistente à terapêutica

É importante salientar que, de acordo com os conhecimentos atuais, a canábis medicinal não é a “cura” das patologias mencionadas anteriormente, mas pode reduzir os sintomas resistentes à terapêutica convencional ou reduzir a dose e os efeitos adversos dos medicamentos convencionais, melhorando a qualidade de vida dos doentes. Cabe ao médico avaliar a situação e comunicar ao doente todas as instruções e condições necessárias à correta utilização da preparação, substância ou medicamento (37).

9.1. Espasticidade associada à esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença crónica, autoimune, inflamatória e degenerativa, que atinge o sistema nervoso central, particularmente o cérebro e a espinal medula, levando à destruição da mielina (camada de gordura que reveste as fibras nervosas, essencial na transmissão de informação entre o cérebro e o resto do corpo) (54). O processo inflamatório provoca lesões nas células nervosas que podem levar a perdas funcionais permanentes, de progressão variável e imprevisível, e que se manifestam a vários níveis (perda de sensibilidade, sensação de formigueiro, falta de memória e concentração, alteração visual e de equilíbrio, alteração de humor, fadiga e espasticidade muscular) (55). Desta forma, as manifestações clínicas da esclerose múltipla variam de pessoa para pessoa devido à grande variabilidade de localizações neuroanatômicas e da sequência temporal das lesões.

Esta patologia surge, geralmente, entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo mais frequente no sexo feminino (54). De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde estima-se que em todo o mundo existam cerca de 2,5 milhões de pessoas com esclerose múltipla e, em Portugal, mais de 8000 (54). Não sendo uma patologia com cura conhecida, o tratamento farmacológico apenas visa retardar o avanço da doença, reduzindo a atividade inflamatória e a ocorrência de surtos. Para isso recorre-se a classes terapêuticas como antiespasmódicos, relaxantes musculares e benzodiazepinas (54,55). Contudo, nem todos os doentes apresentam resposta eficaz a este tipo de tratamento, sendo necessárias novas alternativas.

A espasticidade, definida como “aumento da atividade muscular, de forma involuntária, que prejudica o funcionamento de músculos e articulações”, afeta 85% dos doentes com esclerose múltipla (56). O primeiro ensaio clínico realizado com o intuito de avaliar a segurança e eficácia dos canabinóides no alívio deste sintoma ocorreu em 1981 (9). Mais recentemente, foi realizado um ensaio aleatorizado em dupla ocultação com o extrato de canábis designado *nabiximols*, que contém THC e CBD em proporções semelhantes, e controlado com placebo em indivíduos com esclerose múltipla avançada e espasticidade severa, que demonstrou uma redução significativa do sintoma, para além de boa tolerabilidade à dose e baixo potencial de abuso (56,57). O que conduziu à aprovação do medicamento *Sativex*®, como terapêutica adjuvante, para o tratamento sintomático de espasticidade, moderada a grave, em adultos com esclerose múltipla ou lesão na espinal medula (56).

Os canabinóides ao ativarem os recetores CB1 inibem a libertação de GABA e glutamato e promovem o fecho dos canais de cálcio e a abertura dos canais de potássio, o que reduz a excitabilidade neuronal, modulando o tónus muscular, a dor e os movimentos involuntários (55). A ativação dos recetores CB2 na superfície dos linfócitos T, que circulam no sangue periférico, reduz a apresentação de antigénios e consequente produção de citocinas pró-inflamatórias, o que permite reduzir a inflamação e promover a remielinização, contribuindo para o atraso da progressão da esclerose múltipla (6).

Mais recentemente têm sido investigados benefícios dos canabinóides a nível do controlo da bexiga e qualidade do sono (55,58). No entanto, alguns autores referem aumento do risco de psicose e alterações de memória e das funções cognitivas (57). Pelo que ainda são necessários estudos preferencialmente multicêntricos, randomizados e controlados por placebo para se obterem conclusões mais fiáveis (59,60).

9.2. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV)

Um dos fatores principais que diminui a qualidade de vida dos doentes com cancro é as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, que se associam a uma taxa de prevalência de 70 a 80% (44). Estas são consequência da ativação dos recetores dos neurotransmissores, presentes no trato gastrointestinal e cérebro, pelos agentes quimioterápicos e seus metabolitos. Apresentam um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, uma vez que limitam a capacidade de realização das tarefas diárias, podendo-se refletir na redução do apetite e, consequentemente, em caquexia (isto é, síndrome multifatorial na qual há perda contínua e

irreversível de massa muscular conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo) (29).

Distinguem-se três tipos de CINV (aguda, tardia e antecipatória), mediados por diferentes vias, pelo que estão disponíveis múltiplas opções terapêuticas (por exemplo anti-histamínicos, antagonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas, antagonistas do recetor de neurocinina (NK1) e antagonistas do recetor 5-HT_{3A}) (61). Contudo, ainda se evidenciam, muitas vezes, ineficientes e inadequadas às necessidades dos doentes.

Um dos primeiros usos medicinais de canábis, documentados na história, é precisamente no alívio das náuseas e vômitos (6). Hoje sabe-se que o THC ao se ligar aos recetores CB1 do cérebro, que medeiam a náusea e o vômito, nomeadamente no complexo vagal dorsal, apresenta potencial de efeito antiemético através da diminuição de neurotransmissores emetogénicos, como o GABA e a serotonina (9). Adicionalmente, um estudo *in vitro* mostrou que o THC antagoniza os recetores 5-HT_{3A}, envolvidos no processo emético (62). Neste sentido, desde 1970 que se têm realizado ensaios clínicos com análogos sintéticos de THC, como o *dronabinol* e a *nabilona*. Estes revelaram eficácia comparativamente ao placebo e a comparadores ativos, e até maior preferência pelos doentes em relação aos fármacos convencionais (63). Também se tem verificado um efeito aumentado quando em associação com antieméticos convencionais, o que sugere ser uma boa opção terapêutica, para casos de insucesso em monoterapia (45).

Apesar de já terem sido aprovados medicamentos, pela FDA, para CINV resistente à terapêutica convencional, acabaram por ser descontinuados, uma vez que ainda são observados efeitos secundários que fazem com que seja necessária melhor avaliação do perfil de segurança (9). Em Portugal ainda não foi aprovado nenhum medicamento à base de canábis para esta indicação.

Embora não existam dados que atestem segurança no uso de canabinóides em grávidas, um estudo realizado em Israel demonstrou um potencial benefício para a hiperémese gravídica, sendo essencial uma análise criteriosa sobre os potenciais riscos ao feto (64).

Para além do potencial antiemético, mais recentemente têm sido investigados benefícios a nível do apetite, qualidade do sono e alívio da dor em doentes sujeitos a quimioterapia, radioterapia, terapia combinada de HIV e medicação para a hepatite C (65).

9.3. Estimulação do apetite

A perda de apetite e consequente perda de peso, de forma involuntária, são sintomas comuns em estados avançados de cancro e infeção por HIV (65). O recurso a canábis para estes casos tem sido alvo de estudo e, ainda que não se entenda completamente o papel do sistema endocanabinóide, sabe-se que a presença de recetores CB1 no hipotálamo está relacionada com o comportamento alimentar.

As hormonas reguladoras do apetite são: grelina (níveis elevados associam-se a aumento do apetite), péptido YY (níveis elevados em períodos pós-prandiais) e leptina (inibe a fome por via hipotalâmica). Ao avaliar a correlação entre a ingestão de canabinóides e a estimulação destas hormonas, verificou-se que a administração de canábis levava ao aumento de grelina e leptina e à redução do péptido YY (66). Tendo em conta que a quimioterapia promove uma diminuição dos níveis de grelina, a canábis pode constituir uma possível opção terapêutica.

Estudos em modelos animais demonstraram que o THC promove o aumento do apetite (porém nem sempre associado a aumento de peso) e que, contrariamente, o CBD acelera a sensação de saciedade (67). Neste seguimento, o *dronabinol* (análogo sintético do THC) foi aprovado pela FDA, como estimulante do apetite, para o tratamento da anorexia associada a perda de peso em indivíduos infetados com HIV (9). No que respeita ao CBD parece ter interesse em casos de obesidade, porém ainda carece de investigação e evidência científica (68). Neste âmbito foi desenvolvido o *rimonabant*, um antagonista seletivo do recetor CB1, para o tratamento da obesidade. Este bloqueia a ação dos endocanabinóides, principalmente o 2-AG, inibindo a estimulação do apetite, mas acabou por ser retirado do mercado por questões de segurança.

9.4. Dor crónica

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) descreve a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos” (69). Dos vários tipos de dor existentes, destacam-se três: nociceptiva (causada por lesão do tecido corporal que promove a libertação de mediadores inflamatórios), neuropática periférica (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso periférico) e neuropática central (resulta da amplificação dos sinais periféricos devido a disfunção ou lesão do trato neoespinotalâmico) (70).

A dor classifica-se quanto ao tempo ou evolução como crónica quando ocorre de forma contínua ou recorrente, com duração superior a 3 meses, ou persiste para além da cura da lesão (69). Em Portugal a dor crónica apresenta uma prevalência de 33,6%, principalmente a nível lombar e membros inferiores, constituindo um dos principais motivos de procura de cuidados de saúde primários (71). Por se tratar de um processo complexo modulado por muitos fatores subjetivos é difícil a identificação de alvos farmacológicos, pelo que a terapêutica geralmente envolve anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da ciclo-oxigenase e opioides (72). O consumo excessivo de opioides tornou-se um problema de saúde pública, visto estar associado a efeitos adversos graves a longo prazo (como tolerância, abuso e dependência que, muitas vezes, resultam em morte por overdose) e frequente ineficiência no alívio da dor, o que veio abrir caminho à canábis medicinal (5).

A utilização de canábis para o controlo da dor é muito antiga (70). Hoje sabe-se que quando um tecido é danificado são produzidos endocanabinóides, de forma a suprimir a sensibilização e a inflamação, através da ativação dos recetores canabinóides. A AEA é mobilizada em resposta à inflamação e a danos nos tecidos nervosos, e modula os sinais nociceptivos por ativação dos recetores CB1. Enquanto o 2-AG atua na modulação da dor, induzindo analgesia em situações de *stress* (29).

Os recetores CB1 expressam-se nos gânglios da raiz dorsal e nos terminais nociceptivos do corno dorsal da espinal medula, onde inibem a libertação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor (43). Por sua vez, os recetores CB2 estão presentes em células imunitárias e queratinócitos, e intervêm na libertação de endorfinas que atuam nos recetores opióides dos neurónios aferentes primários, inibindo a nocicepção (73).

Os fitocanabinóides têm sido estudados em modelos animais para o alívio da dor inflamatória e neuropática (70). Para além da ativação dos recetores canabinóides, o THC inibe a COX-2 e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandina E2 e estimula a lipoxigenase. Por outro lado, o CBD aumenta os níveis sinápticos de AEA através da inibição de FAAH. Deste modo, o THC parece ser mais adequado para o alívio de dores de carácter neuropático e o CBD para dores de origem inflamatória (74,75).

Verificou-se que o *dronabinol* (análogo sintético de THC) por si só é ineficaz para o tratamento da dor neuropática. Uma vantagem relativamente aos opioides, como a morfina, é que os canabinóides não promovem depressão respiratória (45). No entanto, estudos recentes demonstraram sinergismo farmacológico entre canabinóides e opióides, potenciando os efeitos

analgésicos, mesmo após desenvolvimento de tolerância, o que possibilita a redução da dose e consequente diminuição dos efeitos adversos associados aos opioides (44,70). Desta forma, a canábis medicinal constitui uma possível solução ao problema de saúde pública resultante do consumo excessivo de opioides (5).

Em Portugal, a lista de indicações para o uso de preparações e substâncias à base da planta da canábis, aprovada pelo *Infarmed*, apenas inclui a dor crónica associada a oncologia e ao sistema nervoso (76). É de salientar que, com exceção do Canadá que incluiu a dor oncológica nas indicações do *Sativex*®, nenhum outro país aprovou medicamentos com canabinóides para o alívio da dor (9,73).

9.5. Síndrome de *Gilles de la Tourette* (GTS)

A síndrome de *Gilles de la Tourette* (GTS) consiste num distúrbio neuropsiquiátrico despoletado geralmente na infância, que se caracteriza por múltiplos tiques motores e, pelo menos, um tique vocal (77). Manifesta-se em cerca de 1% da população, maioritariamente no género masculino (78). A sua fisiopatologia não está completamente esclarecida, mas pensa-se que esteja relacionada com distúrbios anatómicos e funcionais dos gânglios da base, lobos frontais e córtex, que conduzem a uma atividade dopaminérgica aumentada (79). Surge, normalmente, associada a outras comorbidades do foro psiquiátrico como a perturbação de hiperatividade com défice de atenção, transtorno obsessivo compulsivo, ansiedade, depressão e perturbações do sono (79).

Sendo uma doença crónica sem cura, o tratamento passa pelo controlo dos tiques através de terapia comportamental, terapêutica com antipsicóticos/neurolépticos/anti-hipertensores e, em última instância, cirurgia com estimulação cerebral profunda. A eficácia destas abordagens tem sido insuficiente, para além de estarem associadas a diversos efeitos adversos (79). Uma vez que existe uma forte interação entre o sistema dopaminérgico e o sistema endocanabinoide, particularmente nos gânglios da base, os canabinóides podem constituir uma boa alternativa terapêutica. A ativação dos recetores CB1 modula o movimento corporal e a transmissão de neurotransmissores, como o glutamato, GABA, noradrenalina, serotonina e acetilcolina, no cérebro.

Foi reportado o caso de um rapaz de 19 anos com diagnóstico de GTS sujeito a terapia da fala e terapêutica com antipsicóticos sem sucesso e com baixa qualidade de vida,

desempenho escolar e comportamento social (78). Ao iniciar tratamento com *Bedrocan*[®] (extrato de óleo da espécie *Cannabis sativa L afina*, que contém 22% de THC e <1% de CBD) demonstrou redução dos tiques vocais, o que melhorou a sua qualidade de vida e comunicação social. Estudos posteriores têm vindo a revelar melhorias globais significativas dos sintomas e, em geral, boa tolerabilidade (77).

Ensaio clínico com *dronabinol* e *nabiximols* têm demonstrado evidências do valor terapêutico da canábis em doentes com GTS, nomeadamente maior segurança comparativamente à terapêutica convencional (44). Porém são, ainda, necessários mais ensaios clínicos com maior número de participantes (80). Atualmente existem dois medicamentos à base de canábis em desenvolvimento especificamente para esta síndrome (*Therapix Biosciences* concluiu ensaios de fase II, e *Abide Therapeutics* que concluiu ensaios de fase I) (79).

9.6. Epilepsia e transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*)

A epilepsia é uma doença neurológica que se caracteriza por uma disfunção cerebral, na qual ocorrem crises convulsivas de forma aleatória e imprevisível, com elevada prevalência a nível mundial (45). Em Portugal estima-se que existam cerca de 50 000 pessoas com esta patologia (29). Para além da morbilidade significativa e mortalidade não desprezível, associada a esta patologia, a incidência precoce resulta em atrasos cognitivos, motores, comportamentais e de desenvolvimento importantes.

O tratamento tem como objetivo o controlo e prevenção das convulsões, envolvendo fármacos associados a efeitos adversos significativos (como sonolência, tonturas, vómitos, aumento de peso, crescimento de pelos, afeções cutâneas e hiperplasia gengival) (45). A Liga Internacional Contra a Epilepsia define “epilepsia resistente a tratamento” como a falha no controlo adequado das convulsões após, pelo menos, dois medicamentos antiepiléticos tolerados e adequados ao doente, sendo que, aproximadamente 33% dos adultos e 20% das crianças com a patologia são resistentes ao tratamento convencional (81). Tendo em conta que as terapêuticas de segunda linha, como dieta cetogénica, estimulação do nervo vago e cirurgia, apresentam taxas de resposta variáveis, nos últimos anos tem-se verificado uma maior procura de terapêuticas alternativas.

Assim, o interesse científico no uso de canábis para o tratamento da epilepsia infantil tem vindo a aumentar (15). Um dos primeiros estudos que comprovou a eficácia das propriedades anticonvulsivas da planta foi publicado por *Davis e Ramsey* em 1949 (7). Desde então a investigação, aliada a experiências pessoais de doentes com epilepsia, levantaram interesse na aplicação terapêutica principalmente do canabidiol em dois tipos de epilepsia severa infantil e resistente ao tratamento convencional (38). A síndrome de *Dravet* consiste numa encefalopatia epilética genética rara, que se manifesta nos primeiros meses de vida e se caracteriza por crises refratárias e elevada taxa de morte súbita. E a síndrome de *Lennox-Gastaut* é uma encefalopatia epilética multifatorial, que se manifesta logo na infância, associando-se a défice cognitivo (43). Recentemente tornou-se mediático o caso de *Charlotte*, uma menina de 2 anos com síndrome de *Dravet*, que apenas obteve melhorias após administração de um extrato com CBD, tendo passado de 300 convulsões por semana para 1 convulsão por semana (29).

Uma vez que as crises convulsivas ocorrem a partir de estímulos neurológicos produzidos por neurotransmissores, os canabinóides podem intervir de forma a inibir a sua propagação. Embora os mecanismos exatos sejam ainda desconhecidos, sabe-se que o CBD atua inibindo a recaptção e degradação da anandamida que, por sua vez, interage com os recetores CB1 resultando na inativação dos circuitos neuronais envolvidos na propagação das convulsões (45). Para além disso, atua sobre outros recetores não canabinóides, como o GPR55, e possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que promovem um efeito neuroprotetor (9). Com base nisto, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o CBD é um antiepilético eficaz (38).

A *GW Pharmaceuticals* realizou quatro ensaios clínicos randomizados para a avaliação de uma solução oral contendo CBD (45). Os seus resultados permitiram a aprovação do medicamento *Epidiolex*®, em 2018 pela FDA, para o tratamento de convulsões em doentes, a partir dos dois anos de idade, com síndrome de *Lennox-Gastaut* ou síndrome de *Dravet* (44). Em Portugal este medicamento não é comercializado. É de ressaltar que, apesar de serem vendidos livremente produtos com CBD em Portugal, a sua utilização deve ser monitorizada.

9.7. Glaucoma resistente à terapêutica

O glaucoma consiste num conjunto de doenças oftálmicas caracterizadas pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina, provocada por danos no nervo ótico responsável pela transmissão da informação do olho ao cérebro, estando muitas vezes acompanhada de um aumento da pressão intraocular, que pode resultar na perda total da visão (82). Em Portugal, esta condição afeta cerca de 100 000 pessoas, sendo uma das principais causas de cegueira não reversível no mundo, principalmente devido a diagnóstico tardio (83).

Consiste numa patologia silenciosa, progressiva e incurável, porém controlável nomeadamente através da diminuição da pressão intraocular. Numa primeira fase o tratamento é farmacológico, envolvendo análogos de prostaglandinas (por exemplo, latanoprost) e/ou bloqueadores beta-adrenérgicos (por exemplo, timolol) (84). Este último associa-se frequentemente a efeitos adversos e encontra-se contraindicado em casos de doença pulmonar obstrutiva, asma e bradicardia.

A descoberta de recetores CB1 nos tecidos oculares despertou interesse na canábis como alternativa terapêutica. *Hepler e Frank*, em 1971, reportaram pela primeira vez a diminuição da pressão intraocular, em cerca de 30%, em indivíduos saudáveis após vaporização de flor de canábis (83). Este efeito hipotensor também foi verificado em estudos realizados em macacos com a administração tópica de THC sintético (85). No entanto, estudos posteriores com preparações tópicas à base da planta da canábis não surtiram os efeitos desejados, e evidenciaram dificuldades na penetração ocular e irritabilidade (9).

A pressão intraocular é determinada a partir da taxa de produção de humor aquoso versus o fluxo de saída. O humor aquoso é produzido por secreção do corpo ciliar e recoberto por epitélio, que permite a passagem seletiva de solutos, sendo depois filtrado para fora do olho através de duas vias (via malha trabecular e via uveoscleral) (82). No glaucoma, ocorre acumulação do humor aquoso que promove um aumento da pressão ocular (13). Os recetores CB1, GPR18 e GPR55 são expressos no corpo ciliar, malha trabecular, *canal de schlemm* e retina (83). Apesar de também estarem presentes recetores CB2, as propriedades hipotensoras oculares do THC devem-se principalmente à ativação dos recetores CB1 (85). Para além deste efeito na pressão intraocular, o efeito neuro-protetor promovido pelo THC, ao reduzir as citocinas pró-inflamatórias e a expressão de COX-2, pode auxiliar o retardamento da patologia (82).

Contudo, um ponto negativo nesta alternativa terapêutica é que o efeito redutor da pressão intraocular parece ser de curta duração (3-4h), o que implica uma repetição frequente das doses, aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e tolerância (83). Para além disso, foram verificados efeitos cardiovasculares, como taquicardia e hipotensão sistémica, que reduzem o potencial benéfico do THC na redução da pressão intraocular, nomeadamente através da redução do fluxo sanguíneo ocular (9).

Quanto ao CBD, os estudos em modelo animal revelaram aumento da pressão intraocular, contrariamente ao verificado com THC, o que pode ser explicado pelo seu efeito de modulador alostérico negativo do recetor CB1 (85). Pelo que, quando administrado concentrações iguais de CBD e THC, o CBD anula o efeito hipotensor do THC (82).

Apesar da evidência científica sobre os benefícios dos constituintes ativos da canábis nesta patologia ser muito débil e dos estudos não serem robustos ou apresentarem falhas, é possível identificar potencial terapêutico, sendo fundamental que se caminhe no sentido de obter maior suporte científico (84).

9.8. Perspetivas futuras

Nos últimos anos têm surgido cada vez mais evidências dos benefícios clínicos dos fitocannabinóides, com possível aplicação numa variedade de condições patológicas. Neste capítulo foi abordado o potencial terapêutico do THC e do CBD nas situações aprovadas pelo *Infarmed*. De facto, essas são as que se associam a maior evidência científica, mas existem outras patologias onde também podem ter utilidade, porém ainda são necessários mais estudos.

As propriedades anti-inflamatórias, anti proliferativas e analgésicas do CBD têm sido foco de investigação para o tratamento da acne, psoríase e dermatite (86) e controlo da dor e inflamação em doenças reumáticas (87). Sabendo que o sistema endocanabinóide interfere no controlo das hormonas do ciclo menstrual e que os fitocannabinóides podem bloquear a proliferação e migração celular, surge a possibilidade de ação sobre a endometriose (88).

O potencial neuroprotetor e antioxidante dos fitocannabinóides, associado à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, tem sido estudado para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de *Parkinson* e *Alzheimer* (40,43). O CBD, ao reduzir a excitotoxicidade do glutamato mediada por recetores N-metil D-Aspartato (NMDA), retarda a degeneração dos neurónios dopaminérgicos na região nigroestriatal e, ao bloquear os recetores

CB1, pode ser uma importante via para alívio dos sintomas parkinsonianos (15). Relativamente ao *Alzheimer*, os potenciais benefícios do CBD resultam dos seus efeitos na redução do *stress* oxidativo, neuro-inflamação e apoptose, decorrentes da ativação dos recetores CB2 (15).

Tendo em conta o sucesso do CBD no tratamento sintomático da epilepsia e síndromes que surgem na infância, este pode constituir uma boa alternativa terapêutica para o autismo, visto ainda não existir tratamento que melhore a qualidade de vida, habilidade social e desenvolvimento cognitivo destes doentes (89). Já existem relatos pessoais do seu benefício, porém não se verifica evidência científica suficiente.

Um dos motivos mais comuns para o consumo de canábis e a procura de produtos com fitocannabinóides é o tratamento da ansiedade (24). Um estudo duplo-cego e controlado em doentes com transtorno de ansiedade social verificou que o CBD, na dose de 600mg, administrado 1,5h antes de falar em público, foi capaz de reduzir significativamente o estado ansioso (90). De acordo com o *Clinicaltrials.gov* estão, atualmente, a decorrer oito ensaios clínicos para o estudo do potencial terapêutico do CBD na ansiedade. É importante ressaltar que um dos efeitos secundários, mais frequente, associado ao THC é o aumento de sintomas de ansiedade, pelo que é necessária precaução na utilização de produtos não regulamentados disponíveis em ervanárias (44).

Outro motivo comum para a procura de óleos com CBD é a perturbação do sono (24). Apesar de relatos pessoais referirem benefícios, existem poucos dados clínicos em humanos que apoiem esta indicação (91). Uma revisão bibliográfica publicada pela Universidade de Oxford (2021) concluiu que existe um potencial benéfico da canábis na qualidade do sono de doentes com dor crónica, principalmente não oncológica, mas a magnitude do benefício parece ser pequena (92). A curto prazo o THC demonstra promover um aumento do tempo total de sono, mas a longo prazo parece levar à interrupção do sono, possivelmente devido ao desenvolvimento de tolerância (44). Pelo que são necessários mais dados sobre o benefício dos fitocannabinóides na promoção do sono para que se tirem conclusões.

Estudos *in vitro* e em modelos animais têm demonstrado atividade anti tumoral dos canabinóides exógenos, porém ainda não foi traduzida em humanos. O mecanismo de ação proposto baseia-se na supressão das vias de sinalização de proliferação celular, inibição da angiogénese e migração celular, estimulação da apoptose ou indução de autofagia (63).

Considerando a presença de recetores canabinóides no trato gastrointestinal, os canabinóides podem modular funções gastrointestinais como secreção gástrica, esvaziamento

gástrico e motilidade intestinal (93). A ativação dos recetores CB1 promove a cicatrização, enquanto a ativação dos recetores CB2 promove ação anti-inflamatória. O que pode ser útil no tratamento de doenças intestinais inflamatórias e funcionais, como a doença de *Crohn* e a síndrome do cólon irritável, havendo já ensaios clínicos a decorrer com *nabiximols* neste contexto (44).

O caso dos transtornos alimentares, quer seja anorexia ou obesidade, é controverso. Se por um lado o THC estimula o recetor CB1 promovendo a sensação de fome, o CBD inibe-o diminuindo essa sensação. Como referido anteriormente, existem estudos que comprovam que a canábis estimula o apetite em doentes com cancro ou HIV, em que devido à medicação não sentem “fome”, no entanto ainda faltam estudos no contexto de “relação com a comida” (86).

Mais recentemente, verificou-se que os fitocannabinóides podem impedir a infeção por SARS-CoV-2 e auxiliar na redução da tempestade de citocinas e inflamação pulmonar (designada síndrome do desconforto respiratório agudo) (94). O mecanismo de ação subjacente parece envolver a redução da expressão da enzima conversora da angiotensina 2, a inibição da proteína *spike*, a interação com o recetor PPAR γ e a diminuição da libertação de interleucinas e fator de necrose tumoral (95).

Apesar de existirem numerosas evidências relativamente ao potencial terapêutico dos componentes da canábis, a maioria baseia-se em dados pré-clínicos. Sendo que, grande parte dos ensaios clínicos realizados, ocorreram com canabinóides isolados ou sintéticos, o que dificulta a extrapolação dos resultados para preparações à base da planta, parcial ou completa, da canábis.

Ainda existe um longo caminho a percorrer até que a canábis medicinal se torne uma realidade acessível a todos. É fundamental investir na investigação, de forma a fortalecer a informação já recolhida, mas existem muitos obstáculos. Entre eles, a limitação legal, a incerteza na metodologia, a variabilidade genética entre indivíduos e as próprias vivências que se refletem em diferenças na tolerabilidade, as controvérsias relativas ao uso de extratos da planta inteira que possibilita o efeito *entourage*, as diferenças obtidas com componentes naturais e sintéticos, e a dificuldade em desenvolver estudos cegos.

10. Discussão

Tal como descrito nos capítulos anteriores, a utilização da canábis para fins medicinais enfrenta vários obstáculos desde que os seus constituintes ativos foram considerados como “sem utilidade terapêutica” em 1961. Contudo, a descoberta do sistema endocanabinóide humano e o crescente interesse da comunidade científica e dos próprios doentes têm conduzido a novas investigações, que permitiram o reconhecimento do potencial terapêutico. Neste sentido, alguns estados dos EUA deram o primeiro passo na legalização do uso medicinal da canábis, tendo posteriormente mais países aderido à iniciativa, como é o caso de Portugal.

Em 1980 foram aprovados os primeiros medicamentos à base da planta da canábis nos EUA, tendo apenas surgido oficialmente na Europa dez anos depois. Na União Europeia, os medicamentos podem ser autorizados de três formas (5):

- i) Procedimento centralizado, sob responsabilidade da EMA, que permite uma autorização única em toda a Europa para comercialização de um medicamento
- ii) Procedimento descentralizado, no qual as empresas podem solicitar uma autorização simultânea de um medicamento em mais do que um Estado-Membro
- iii) Reconhecimento mútuo, em que as empresas que tenham um medicamento autorizado num Estado-Membro podem solicitar que esta autorização seja reconhecida por outros países da União Europeia

Acomplia® foi um dos primeiros medicamentos a ser comercializado na Europa, mas acabou por ser suspenso por risco aumentado de complicações psiquiátricas (5). Consistia em comprimidos para administração oral com 20mg de *rimonabant*, um antagonista sintético do recetor CB1. E apresentava como indicação terapêutica o tratamento da obesidade, associada a fatores de risco como diabetes ou dislipidemia, como adjuvante à dieta e ao exercício físico (96).

Os medicamentos *Marinol*® (cápsula para administração oral) e *Syndros*® (solução oral) foram aprovados pela EMA e, posteriormente, descontinuados pelos laboratórios farmacêuticos (5). Apresentavam como princípio ativo o *dronabinol*, um análogo sintético de Δ -9-THC, com indicação terapêutica para a estimulação do apetite em doentes infetados com HIV e para o alívio de CINV (9). Da mesma forma, o medicamento *Cesamet*® foi aprovado pela EMA e depois descontinuado (5). Consistia numa cápsula para administração oral com

1mg de *nabilona*, um análogo sintético de Δ -9-THC, com indicação terapêutica para o alívio de CINV (9).

O medicamento *Epidiolex*® foi aprovado pela EMA como medicamento órfão, através de um procedimento centralizado, em 2019, e consiste numa solução oral de extrato padronizado com 100mg/mL de CBD (5). Apresenta como indicações terapêuticas o alívio de crises convulsivas em doentes, a partir dos 2 anos de idade, com síndrome de *Dravet* ou *Lennox-Gastaut*, em associação com clobazam (97).

O medicamento *Sativex*® foi aprovado pela EMA em 2010 e encontra-se atualmente comercializado em Portugal (9). Consiste numa solução para pulverização bucal de *nabiximols*, um conjunto de extratos padronizados com 27mg/mL de Δ -9-THC e 25mg/mL de CBD, com indicação terapêutica para o alívio da espasticidade moderada a grave em doentes adultos com esclerose múltipla, que não respondam de forma adequada à terapêutica antiespasmódica convencional (39).

Quatro anos após a entrada em vigor da legislação da canábis medicinal em Portugal, apenas existem dois produtos disponíveis no mercado (2). Como referido anteriormente, em Portugal, o único medicamento comercializado é o *Sativex*®. O que é descrito como uma desilusão para os doentes e uma frustração para os partidos políticos que viabilizaram o diploma no parlamento e que pedem mais ação ao governo e ao *Infarmed* para que sejam autorizados novos produtos. À data, dos 13 pedidos de ACM submetidos ao *Infarmed*, desde 2019, apenas um foi aprovado e 5 estão ainda em avaliação (2). Desta forma, apenas está disponível no mercado português a *Tilray Flor Seca 18*. Enquanto isso, o número de empresas com autorização de cultivo da planta em Portugal cresce de mês para mês (à data 20 empresas), porém focadas na exportação (2).

Para além do reduzido número de produtos disponíveis, o seu acesso é extremamente limitado, seja por motivos clínicos (falta de dados científicos fiáveis e prática médica), legais ou económicos (preços elevados). Dados divulgados nos meios de comunicação revelam que, nos primeiros dois meses após a entrada em vigor da legislação, apenas se dispensaram em farmácia comunitária 49 embalagens de *Sativex*®. Tendo em conta a prevalência de esclerose múltipla em Portugal, este valor encontra-se muito abaixo do espetável. Uma das possíveis justificações é o seu elevado custo (475€ mensais) apesar da comparticipação. De forma semelhante, em um ano apenas foram dispensadas 548 unidades de flor seca da *Tilray*. O que

pode ser também associado ao elevado preço, uma vez que cada embalagem de 15g custa 150€ e há doentes que necessitam de seis embalagens por mês.

Outro fator que está a comprometer o avanço terapêutico da canábis é a resistência médica à prescrição deste tipo de produto, associado ao facto de não constituir uma opção terapêutica de primeira linha (3). Segundo dados recentes do *Infarmed*, no primeiro semestre de 2022 foram prescritas 363 unidades de *Tilray Flor Seca* (2). Apesar de ainda serem valores baixos, verifica-se uma tendência crescente, provavelmente devido ao aumento da divulgação de informações sobre o tema (5). Desde que foi aprovada a legislação em Portugal, que têm surgido pedidos de informação sobre canábis medicinal, e assuntos relacionados, ao *Infarmed*. Particularmente em 2019 registaram-se 1387 pedidos, o que revela interesse por parte da comunidade (2).

Contudo, todos estes obstáculos têm levado os doentes a recorrer a produtos alternativos derivados da canábis, vendidos de forma livre em ervanárias e lojas de produtos naturais, ou até mesmo ao mercado negro. É importante esclarecer que o CBD e o THC se encontram maioritariamente na resina secretada pelos tricomas das plantas femininas da canábis, pelo que os produtos comercializados como suplementos alimentares, por serem obtidos das sementes da planta, são ricos em ácidos gordos essenciais, ómeegas 3 e 6 e ácido gama-linolénico, mas não apresentam as propriedades terapêuticas atribuídas à canábis, uma vez que o teor em fitocannabinóides é residual ou inexistente. Para além disso, estes produtos, por não serem regulados, não são sujeitos a controlo de qualidade por laboratórios certificados para deteção de solventes tóxicos e/ou contaminantes (3). Durante todo o processo de produção, desde o cultivo até à embalagem, a planta da canábis pode ser exposta a vários tipos de contaminantes, nomeadamente químicos (metais pesados como chumbo, cádmio e mercúrio, de difícil eliminação do organismo humano; arsénio, nitratos e nitritos com origem em solos e/ou águas contaminadas ou uso de fertilizantes de baixa qualidade, que são substâncias carcinogénicas) e microbiológicos (5).

Muitas vezes se coloca a questão se os efeitos descritos resultam de cada composto individualmente ou da sua interação, levantando a dúvida se será mais proveitoso utilizar a planta completa ou extrair os seus componentes (3). Apesar de a ação dos fitocannabinóides ser geralmente testada como molécula singular, sabe-se que existe um efeito designado “efeito *entourage*”, postulado pela primeira vez por *Mechoulam* e *Bem-Shabat* e descrito por *Ethan Russo*. Neste contexto, consiste na sinergia entre fitocannabinóides ou entre estes e os terpenos

presentes na planta (98). Vários estudos comprovaram que a associação CBD-THC conduz a interações benéficas como o potencial dos efeitos terapêuticos do THC e, simultaneamente, a redução dos seus efeitos psicoativos (99). Foi com base neste conceito que se desenvolveu o medicamento *Sativex*®. Também tem sido descrito aumento dos efeitos terapêuticos, nomeadamente na dor, inflamação, ansiedade, cancro, infeção e epilepsia, resultante da interação sinérgica entre fitocannabinóides e fitoterpenóides (98). No entanto, o mecanismo subjacente é ainda desconhecido.

Tendo em consideração que a maioria dos ensaios clínicos é realizada com compostos canabinóides isolados em doses bem definidas, torna-se difícil a extrapolação dos efeitos da planta completa. Além disso, ao contrário dos medicamentos que possuem uma composição uniforme, as preparações à base da planta da canábida podem variar no conteúdo de THC e CBD de acordo com a cultura (100). Por outro lado, as diferenças genéticas entre indivíduos dificultam a definição científica de uma dose para as substâncias e preparações à base de canábida, tal como se verifica na *Tilray Flor Seca*. O que implica uma constante monitorização do doente, sendo fundamental o papel ativo do médico.

11. Conclusão

De acordo com os dados obtidos do inquérito *online* europeu sobre drogas, realizado em 2021 pela iniciativa do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 95% dos participantes consumiram canábis ilegal, 19% consumiram canábis legal (ou seja, produtos de venda livre com CBD e/ou baixo teor de THC) e apenas 0,1% consumiram canábis prescrita por um médico. Destacando-se o facto de que quase todos os consumidores de canábis legal são, também, consumidores de canábis ilegal (24). Tendo em conta estes resultados é importante esclarecer o potencial impacto na saúde pública do uso medicinal da canábis.

A utilização para fins terapêuticos de qualquer medicamento, preparação e substância obtida a partir da planta da canábis implica a realização sistemática de controlos rigorosos, em laboratórios certificados, tendo em vista minimizar os riscos inerentes, em particular no que respeita ao teor em constituintes ativos e à ausência de contaminantes (3). Além disso, é essencial garantir a uniformidade da dosagem dos produtos, de modo a assegurar a reprodutibilidade das doses administradas. O que torna inaceitável o auto cultivo de *Cannabis sativa* para fins medicinais (5).

Conforme os conhecimentos atuais, a canábis medicinal não desempenha nenhum papel na cura das doenças. O seu papel incide na redução sintomática e, conseqüentemente, na redução da dose e efeitos adversos da terapêutica convencional, melhorando a qualidade de vida dos doentes. Frequentemente o recurso a plantas na terapêutica é considerado como sendo isento de riscos para a saúde, o que pode conduzir a comportamentos de abuso. Cabe ao médico fazer a avaliação da situação do indivíduo e definir as condições do tratamento. Embora a flor seca da *Tilray* já esteja disponível em Portugal, existem poucos estudos sobre a sua segurança, eficácia e posologia, o que torna a sua prescrição essencialmente empírica. Pelo que a falta de formação e conhecimento nesta área faz com que o número de prescrições seja reduzido.

Recentemente, alguns grupos têm-se esforçado na divulgação de informação científica sobre a canábis medicinal, nomeadamente com a criação de manuais de boas práticas, *webinars* e conferências. O crescente interesse no tema levou o *Infarmed* a criar um gabinete da canábis para fins medicinais, que visa a colaboração com empresas, associações de doentes, entidades públicas e, até mesmo, os próprios doentes. No futuro seria importante incluir esta temática nos programas curriculares universitários, visto que o papel ativo dos profissionais de saúde é essencial para o sucesso da terapêutica com canábis. Para isso é imperativo que o potencial

terapêutico seja traduzido em certezas, que só podem ser atingidas com ensaios clínicos, sendo necessário apostar na investigação.

Assim, apesar de todos os entraves, a canábis medicinal constitui um futuro promissor no setor da saúde em Portugal. Tendo em conta todo o recente investimento no cultivo, produção, fabrico e exportação da planta, é fundamental apostar no ensino e investigação. Só desta forma haverá ferramentas para seguir em frente com a colocação de mais produtos à base de canábis no mercado português, para que tudo isto se torne numa realidade aceitável em Portugal.

12. Bibliografia

1. *Infarmed*. Canábis para fins medicinais. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal> (Acesso em março de 2022)
2. *Infarmed*. Canábis Medicinal – Evolução da Atividade. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal> (Acesso em setembro de 2022)
3. Dinis-Oliveira RJ. A Perspetiva da Toxicologia Clínica Sobre a Utilização Terapêutica da Cannabis e dos Canabinóides. *Acta Med Port*. **2019**;32(2):87–90.
4. Assembleia da República. Lei nº33/2018, de 18 de julho. *Diário da República nº137/2018*. **2018**;SérieI:3241-3242. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/33-2018-115712242> (Acesso em junho de 2022)
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking. *Office of the European Union*. Luxemburgo; **2018**. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf (Acesso em setembro de 2022)
6. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, *et al*. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. **2018**;227:300–315.
7. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. *Rev Bras Psiquiatr*. **2006**;28(2):153–157.
8. Henschke P. Cannabis: An ancient friend or foe? What works and doesn't work. *Semin Fetal Neonatal Med*. **2019**;24(2):149–154.
9. M. Fonseca B, Soares A, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Canábis e Canabinóides para Fins Medicinais. *Rev Port Farmacoter*. **2019**;11:21–31.
10. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J. Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of *Cannabis sativa*. In: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*: Springer; **2017**. p. 2–4.
11. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus and Species. *Cannabis Cannabinoid Res*. **2018**;3(1):203–212.
12. *Sensi Seeds*. O sexo das plantas de canábis - Macho ou Fêmea?. Disponível em: <https://service.sensiseeds.com/hc/pt/articles/360002349220-O-sexo-das-plantas-de-canabis-Macho-ou-Femea-> (Acesso em outubro de 2022)
13. Paulo RM, Abreu BS. Cannabis no Gerenciamento de Patologias - Revisão de Literatura. *Rev Divulg Científica Sena Aires*. **2015**;4(2):62–69.
14. Procaccia S, Lewitus GM, Lipson Feder C, Shapira A, Berman P, Meiri D. Cannabis for Medical Use: Versatile Plant Rather Than a Single Drug. *Front Pharmacol*. **2022**;13:1–14.
15. Franco GRR, Viegas Jr. C. A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. *Rev Virtual Quim*. **2017**;9(4):1773–1798.

16. Ribeiro JAC. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. [Dissertação]. Porto: *Univ Fernando Pessoa*; **2014**.
17. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. **1988**;34(5):605–613.
18. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: A review of preclinical studies. *Int Assoc Study Pain*. **2021**;162(7).
19. Observatório Português de Canábis Medicinal (OPCM). Disponível em: <https://opcm.pt/> (Acesso em agosto de 2022)
20. Śmiarowska M, Bialecka M, Machoy-Mokrzyńska A. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. *Polish J Neurol Neurosurg*. **2022**;56(1):4–13.
21. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. **2021**;6(6):607–615.
22. Ibarra-Lecue I, Pilar-Cuéllar F, Muguruza C, Florensa-Zanuy E, Díaz Á, Urigüen L, *et al*. The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies. *Biochem Pharmacol*. **2018**;157:97–107.
23. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Relatório Europeu sobre Drogas: Tendências e Evoluções. *Serviço das Publicações da União Europeia*. Luxemburgo; **2022**. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/2022.2419_PT_03_wm.pdf (Acesso em setembro de 2022)
24. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Resultados do Inquérito Online Europeu sobre Drogas - Padrões de Consumo Portugal. *Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD)*. **2021**. Disponível em: https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/229/Ecstasy%20em%20Portugal%20Inqu%C3%A9rito%20Online%20Europeu%20sobre%20Drogas%202021.pdf (Acesso em setembro de 2022)
25. Cabral Barata P, Ferreira F, Oliveira C. Non-medical cannabis use: International policies and outcomes overview - An outline for Portugal. *Trends Psychiatry Psychother*. **2022**;44(1):1–11.
26. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Modelos de oferta legal de cannabis: evolução recente. **2016**. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2720/Legal%20supply%20cannabis_2016_PT.pdf (Acesso em setembro de 2022)
27. Grupo parlamentar Bloco de Esquerda. Projeto de lei nº145/XV/1ª: Legaliza a cannabis para uso pessoal. **2022**. Disponível em: <https://app.parlamento.pt/webutils/docs/doc.pdf?path=6148523063484d364c793968636d356c6443397a6158526c63793959566b786c5a79394562324e31625756756447397a5357357059326c6864476c325953396d4e4752685a445a6d4e7930774e4459344c5451794e7a6774596a45335979307859544d304d54557a4e546b7a4e5455755a47396a&fich=f4dad6f7-0468-4278-b17c-1a3415359355.doc&Inline=true> (Acesso em setembro de 2022)
28. Gabri AC, Galanti MR, Orsini N, Magnusson C. Changes in cannabis policy and prevalence of recreational cannabis use among adolescents and young adults in Europe

- An interrupted time-series analysis. *PLoS One*. **2022**;17:1–10.
29. Pires Almeida GP. Canábis para fins terapêuticos e respetivo enquadramento regulamentar. [Dissertação]. *Univ Beira Interior*; **2020**.
 30. Nações Unidas. Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes. *Ministério Público Portugal*. Nova Iorque; **1961**. Disponível em: http://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/convencao_unica_1961_sobre_estupefacientes.pdf (Acesso em junho de 2022)
 31. Nações Unidas. Convention on psychotropic substances. Viena; **1971**. Disponível em: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (Acesso em junho de 2022)
 32. Merino Á. O mapa da legalização da cannabis no mundo. *El Orden Mundial*. **2021**. Disponível em: <https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/mapa-legalizacion-cannabis-mundo/> (Acesso em outubro de 2022)
 33. Ivo R dos S. Circular Informativa: Utilização de canábis e seus derivados em produtos cosméticos. *Infarmed*. Vol.014/CD/100.20.200. **2022**. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal_content/56/15786/5697147 (Acesso em agosto de 2022)
 34. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º8/2019, de 15 de janeiro. *Diário da República* n.º10/2019. **2019**;SérieI:184–191. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/8-2019-117821810> (Acesso em junho de 2022)
 35. Conselho Diretivo. Deliberação n.º11/CD/2019. *Infarmed*. **2019**. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027> (Acesso em junho de 2022)
 36. Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). É possível o uso de cânhamo (*Cannabis sativa*) e/ou CBD (cannabidiol) em alimentos? *ASAEnews*. **2021**;124. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/newsletter2/asaenews-n-124-novembro-2021/uso.aspx> (Acesso em agosto de 2022)
 37. *Infarmed*. Informação aos Profissionais de Saúde sobre Produtos à Base de Canábis Medicinal. **2021**. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo> (Acesso em junho de 2022)
 38. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*. **2017**;7(2):61–76.
 39. *Infarmed*. Resumo das características do medicamento - *Sativex*. **2022**. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo> (Acesso em junho de 2022)
 40. Aragão JA, Marassi PHA, Lourenço BC, Oliveira ACR, Pizano AK da R, Sant’anna Aragão MEC, et al. O uso de delta-9-hidrocannabinol (THC) e cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de *Alzheimer*: Uma revisão integrativa. In: *Doença de Alzheimer: possibilidades alternativas para tratamento e prevenção*: Científica; **2022**. 02:p. 50–66.
 41. Martínez V, Iriando De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, Del Castillo MD, Abalo R. Cannabidiol and other non-psychoactive cannabinoids for prevention and treatment of gastrointestinal disorders: Useful nutraceuticals? *Int J Mol Sci*. **2020**;21(9).

42. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids - A complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* **2017**; 103:103-131.
43. Carneiro DR, Morgadinho AS. Medicinal Cannabis in clinical neurology: A cloud of uncertainty. *Sinapse.* **2019**;19(3-4):104–113.
44. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology.* **2022**;107:131–149.
45. Amaral A, Amorim K, Bastos J, Dores R, Neves N. Potenciais terapêuticos dos canabinóides. *Acta Farm Port.* **2020**;9(2):63–76.
46. Fonseca B, Costa M, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira N. O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. *Acta Farm Port.* **2013**;2(2):37–44.
47. Silva MP, Costa G. Potencial terapêutico dos canabinóides. *Boletim do cim.* **2015**;116. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/jul_set_2015_118064619359b6ad81a4428.pdf (Acesso em agosto 2022)
48. *Cayman Chemical.* Cannabinoid Signaling: Insights to Future Pharmacotherapeutic Development. **2020**. Disponível em: <https://www.caymanchem.com/news/cannabinoid-signaling-insights-to-future-pharmacotherapeutic-development> (Acesso em outubro de 2022)
49. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* **2014**;370(23):2219–2227.
50. Carvalho RK, Souza MR, Santos ML, Guimarães FS, Pobbe RLH, Andersen ML, *et al.* Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. *Reprod Toxicol.* **2018**;81:34–40.
51. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: From mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci.* **2020**;22(3):241–250.
52. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis cannabinoid Res.* **2017**;2(1):139–154.
53. Lachenmeier DW, Rehm J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep.* **2015**;5:1–7.
54. Fernandes C, Veloso C, Leal D, Carvalho MJ. O ABC da Esclerose Múltipla. *Merck.* **2018**.
55. Longoria V, Parcel H, Toma B, Minhas A, Zeine R. Neurological Benefits, Clinical Challenges and Neuropathologic Promise of Medical Marijuana: A Systematic Review of Cannabinoid Effects in Multiple Sclerosis and Experimental Models of Demyelination. *Biomedicines.* **2022**;10(3):1–32.
56. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life.* **2022**;12(5):1–16.
57. Quirino Rabelo A, Gomes W, Kohn L. Uso terapêutico de canabinóides na Esclerose Múltipla. *Ensaio USF.* **2019**;3(1):12-26.

58. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network open*. **2018**;1(6):e183485
59. Slaven M, Levine O. Cannabinoids for Symptoms of Multiple Sclerosis: Benefits to Patients Still Unclear. *JAMA Network open*. **2018**;1(6):e183484
60. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2022**;5;CD0134444.
61. Pergolizzi J V., Taylor R, LeQuang JA, Zampogna G, Raffa RB. Concise review of the management of iatrogenic emesis using cannabinoids: Emphasis on nabilone for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol*. **2017**;79(3):467–477.
62. Sanger GJ. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: What are the key questions? *Br J Pharmacol*. **2007**;152:663–670.
63. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. **2008**;17(5):431–443.
64. Koren G, Cohen R. The use of cannabis for Hyperemesis Gravidarum (HG). *J Cannabis Res*. **2020**;2(1):2–5.
65. Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther*. **2022**;21:1–11.
66. Cluny NL, Keenan CM, Reimer RA, Foll B Le, Sharkey KA. Prevention of diet-induced obesity effects on body weight and gut microbiota in mice treated chronically with Δ -9-tetrahydrocannabinol. *PLoS One*. **2015**;10(12):1–12.
67. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology*. **2012**;223(1):117–129.
68. Ben-Cnaan E, Tam J, Permyakova A, Azar S, Hirsch S, Baraghithy S, et al. The metabolic efficacy of a cannabidiolic acid (CBDA) derivative in treating diet-and genetic-induced obesity. *Int J Mol Sci*. **2022**;23(10);5610.
69. Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED). Definições sobre a dor. Disponível em: <https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes> (Acesso em agosto de 2022)
70. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castaneda-Cardona C, Ferreirós A, Rosselli D. Cannabis e dor: uma revisão de escopo. *Brazilian J Anesthesiol*. **2022**;72(1):142–151.
71. Antunes F, Pereira RM, Afonso V, Tinoco R. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Patients in Portuguese Primary Care Units. *Pain Ther*. **2021**;10(2):1427–1437.
72. Matias GFS, Lima MAC, Costa TA, Faria MS, Nascimento IBO, Debbo A. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. *Res Soc Dev*. **2022**;11(3):e25411326586
73. Überall MA. A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray

- (*nabiximols*) in the management of chronic pain. *J Pain Res.* **2020**;13:399–410.
74. Henderson LA, Kotsirilos V, Cairns EA, Ramachandran A, Peck CC, Mcgregor IS. Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. *Aust J Gen Pract.* **2021**;50(10):724–732.
 75. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. *Int J Mol Sci.* **2020**;21(22):8870.
 76. Silva RG, Remtula SP, Gonçalves TC. Canabinoides na dor crónica: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral e Fam.* **2021**;37(2):133–144.
 77. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandor P. Preliminary evidence on cannabis effectiveness and tolerability for adults with tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **2017**;29(4):391–400.
 78. Jakubovski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-based medicines improve severe vocal blocking tics in two patients. *Int J Mol Sci.* **2017**;18(8):1739
 79. Milosev LM, Psathakis N, Szejko N, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey. *Cannabis and Cannabinoid Res.* **2019**;4(4):265–274.
 80. Szejko N, Saramak K, Lombroso A, Müller-Vahl KR. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Polish J Neurol Neurosurg.* **2022**;56(1):28–38.
 81. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, *et al.* Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2018**;89(7):741–753.
 82. Cairns EA, Baldrige WH, Kelly MEM. The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma. *Neural Plasticity.* **2016**;2016:9364091:1-10.
 83. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmology.* **2016**;27(2):146–150.
 84. MacMillan K, Keddy A, Furlong J. Cannabis and glaucoma: A literature review. *Dalhousie Med J.* **2019**;46(1):17–21.
 85. Miller S, Daily L, Leishman E, Bradshaw H, Straiker A. Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially regulate intraocular pressure. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* **2018**;59(15):5904–5911.
 86. Kochen S. Guia 30 possíveis doenças tratadas com a Cannabis Medicinal. *Portal Cannabis e Saúde.* **2022**;18:1-462
 87. Boehnke KF, Häuser W, Fitzcharles MA. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). *Curr Rheumatol Reports.* **2022**;24:238-246
 88. Bouaziz J, Bar On A, Seidman DS, Soriano D. The Clinical Significance of Endocannabinoids in Endometriosis Pain Management. *Cannabis and cannabinoid Res.* **2017**;2(1):72–80.
 89. Silva Junior E, Medeiros W, Torro N, Sousa J, Almeida I, Costa F, *et al.* Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: A systematic review. *Trends Psychiatry*

- Psychother.* **2022**;44:1–10.
90. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, *et al.* Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Rev Bras Psiquiatr.* **2019**;41(1):9–14.
 91. Maddison KJ, Kosky C, Walsh JH. Is there a place for medicinal cannabis in treating patients with sleep disorders? What we know so far. *Nat Sci Sleep.* **2022**;14:957–968.
 92. Aminilari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, *et al.* Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep.* **2022**;45(2).
 93. Massa F, Storr M, Lutz B. The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. *J Mol Med.* **2005**;83(12):944–954.
 94. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Gula H, Saxena D, *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Sci Adv.* **2022**;8(8);eabi6110.
 95. Corpetti C, Del Re A, Seguella L, Palenca I, Rurgo S, De Conno B, *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-Cov-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line. *Phyther Res.* **2021**;35(12):6893–6903.
 96. Sanofi Winthrop Industrie. Resumo das características do medicamento: *Acomplia*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/acomplia-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em setembro de 2022)
 97. GW Pharma. Resumo das características do medicamento: *Epidyolex*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em setembro de 2022)
 98. Pleavin Ema LPC. Uso de canábis com fins terapêuticos: benefícios e riscos na epilepsia resistente. [Dissertação]. *Universidade de Lisboa*; **2020**.
 99. Pamplona FA, Da Silva LR, Coan AC. Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. *Front Neurol.* **2018**;9(759):1-9.
 100. Fonseca BMR da, Filipe HDM, Carvalho FD, Campos M da G. Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos. Lisboa; **2018**. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/proposta_grupo_trabalho_cannabis_20fev2018_13278071805a8c65c40f023.pdf (Acesso em agosto de 2022)