

Joana Isabel de Freitas Lopes

**Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis:
aspectos farmacológicos e toxicológicos**

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Joana Isabel de Freitas Lopes

**Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis:
aspectos farmacológicos e toxicológicos**

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2019

Joana Isabel de Freitas Lopes

**Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis:
aspectos farmacológicos e toxicológicos**

Trabalho original realizado por:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Doutora Márcia Cláudia Dias de Carvalho

Resumo

A *Cannabis sativa* L. e os produtos dela obtidos têm uma longa história de uso, tanto terapêutico como recreativo. Considerada como a substância ilícita mais consumida no mundo, a canábis tem sido, contudo, foco de uma intensa investigação nas últimas décadas, centrada sobretudo no estudo das propriedades medicinais e aplicações clínicas da planta e dos fitocanabinoides, o que contribuiu para as recentes alterações na legislação de vários países, incluindo Portugal. Atualmente são conhecidos mais de 100 canabinoides na planta da canábis, dos quais o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD) são os mais abundantes e estudados do ponto de vista científico. O Δ^9 -THC é o principal canabinoide psicoativo, responsável pelos efeitos inebriantes da canábis, enquanto o CBD tem sido associado a benefícios para a saúde. Evidências científicas do valor terapêutico da canábis/canabinoides conduziram à aprovação de medicamentos contendo canabinoides como substâncias ativas e, mais recentemente, de preparações de canábis para fins medicinais nos casos de doentes não responsivos aos tratamentos convencionais. Contudo, o consumo de canabinoides para fins terapêuticos ou recreativos pode estar associado a uma panóplia de efeitos adversos agudos e crónicos. Assim, a determinação dos fitocanabinóides e dos seus metabolitos em diferentes matrizes biológicas assume grande interesse em Toxicologia Clínica e Forense. O presente trabalho pretendeu promover o conhecimento dos efeitos fisiológicos, farmacológicos e toxicológicos dos fitocanabinoides e destacar as implicações legais, clínicas e médico-legais do seu uso. Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizada primeiramente uma revisão da literatura sobre as características principais da canábis e dos principais fitocanabinoides, incluindo formas de administração, aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, efeitos fisiológicos e toxicidade aguda e a longo prazo. Posteriormente, é referida a importância da canábis e potenciais áreas de aplicação das análises toxicológicas em contexto clínico e forense.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; canabinoides; farmacocinética; farmacodinâmica; uso terapêutico; toxicidade; forense

Abstract

Cannabis sativa L. and its products have a long history of use, both therapeutic and recreational. Considered to be the most widely consumed illicit substance in the world, cannabis has, however, been the focus of intense research in recent decades, mainly focused on the study of the medicinal properties and clinical applications of the plant and phytocannabinoids, which has contributed to the recent changes in legislation in several countries, including Portugal. Currently, more than 100 cannabinoids are known in the cannabis plant, of which Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD) are the most abundant and scientifically studied. Δ^9 -THC is the most important psychoactive cannabinoid, responsible for the intoxicating effects of cannabis, while CBD has been associated with health benefits. Scientific evidence of the therapeutic value of cannabis/cannabinoids has led to the approval of cannabinoid-containing drugs as active substances and, more recently, of medicinal cannabis preparations in cases of patients not responding to conventional treatments. However, the use of cannabinoids for therapeutic or recreational purposes may be associated with a range of acute and chronic adverse effects. Thus, the determination of phytocannabinoids and their metabolites in different biological matrices is of great interest in Clinical and Forensic Toxicology. This study aimed to promote the knowledge of the physiological, pharmacological and toxicological effects of phytocannabinoids and highlight the legal, clinical and medico-legal implications of their use. For the development of the work, a literature review on the main characteristics of cannabis and the main phytocannabinoids, including forms of administration, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects, physiological effects and acute and long-term toxicity was first performed. Subsequently, the importance of cannabis and potential areas of application of toxicological analyses in clinical and forensic settings are also mentioned.

Keywords: *Cannabis sativa*; cannabinoids; pharmacokinetics; pharmacodynamics; therapeutic use; toxicity; forensics

Agradecimentos

Expresso a minha palavra de agradecimento àqueles que de alguma forma me apoiaram na realização deste trabalho.

À minha orientadora, Professora Doutora Márcia Carvalho, pelo tema proposto, tão pertinente e atual. A sua disponibilidade foi fundamental.

À minha Mãe, pelo incentivo, carinho e apoio incondicional.

À Maria Inês (quase) sempre paciente!

À família e amigos, que pela boa disposição ajudaram a esquecer, mesmo que por breves momentos, as dificuldades com que me deparei.

Enfim, a todos aqueles que acreditaram na realização deste trabalho.

Índice

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice de figuras	vi
Abreviaturas.....	vii
I. INTRODUÇÃO	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS	2
III. CANNABIS SATIVA E FITOCANABINOIDES	3
3.1 Aspetos históricos.....	3
3.2 Enquadramento legal	7
3.2.1 Contexto internacional.....	7
3.2.2 Políticas de droga em Portugal	10
3.3 A planta <i>Cannabis sativa</i> L.	13
3.3.1 Principais constituintes químicos	13
3.3.2 Classificação dos fitocanabinoides	14
3.3.3 Propriedades farmacológicas	16
3.4 Produtos da <i>Cannabis</i>	16
3.4.1 Cânhamo industrial.....	17
3.4.2 Canábis medicinal	17
3.4.3 Produtos com baixo teor de THC e produtos de canábis associados à saúde e bem-estar	21
3.4.4 Canábis recreacional.....	22
3.5 Farmacocinética.....	24
3.5.1 Absorção	24
3.5.1.1 Absorção pulmonar	24
3.5.1.2 Absorção oral.....	25

3.5.1.3	Absorção sublingual	26
3.5.1.4	Absorção transdérmica	26
3.5.1.5	Absorção retal.....	27
3.5.2	Distribuição	27
3.5.3	Metabolismo	28
3.5.4	Excreção	29
3.6	Farmacodinâmica	30
3.6.1	Sistema endocanabinoide	30
3.6.2	Mecanismo de ação farmacológica.....	34
3.7	Indicações terapêuticas	36
3.8	Efeitos adversos.....	38
3.8.1	Doenças respiratórias.....	39
3.8.2	Desempenho cognitivo e comportamento	39
3.8.3	Distúrbios psiquiátricos	39
3.8.4	Risco cardiovascular.....	39
3.8.5	Cancro.....	40
IV.	FITOCANABINOIDES EM TOXICOLOGIA CLÍNICA E FORENSE	42
4.1	Importância dos fitocanabinoides em contexto clínico	42
4.2	Importância dos fitocanabinoides em contexto forense	44
4.2.1	Toxicologia <i>post mortem</i>	44
4.2.2	Toxicologia comportamental.....	47
4.2.3	Rastreamento de drogas de abuso	51
4.2.3.1	Programas de reabilitação.....	51
4.2.3.2	Contexto laboral	52
4.2.3.3	Dopagem.....	53
V.	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	56
VI.	BIBLIOGRAFIA	57

Índice de figuras

Figura 1 - O sistema endocanabinoide: biossíntese e mecanismo de ação..... 33

Abreviaturas

AA – Ácido araquidónico

AEA – Anandamida (do inglês, *Arachidonylethanolamine*)

2-AG – 2-Araquidonilglicerol (do inglês, *2-Arachidonoylglycerol*)

AIM – Autorização de introdução no mercado

cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina (do inglês, *cyclic Adenosine monophosphate*)

CB – Recetor canabinoide (do inglês, *Cannabinoid binding*)

CBC – Canabicromeno

CBCA – Ácido canabicromético

CBD – Canabidiol

CBDA – Ácido canabidiólico

CBG – Canabigerol

CBN – Canabinol

C_{max} – concentração plasmática máxima

CYP – Citocromo P450

Δ^8 -THC – Δ^8 -tetrahydrocanabinol

Δ^9 -THC – Δ^9 -tetrahydrocanabinol

Δ^9 -THCA – Ácido delta-9-tetrahydrocanabinólico

DAGL – Lipase do diacilglicerol (do inglês, *Diacylglycerol lipase*)

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

EMCDDA – Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (do inglês, *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*)

ETA – Etanolamina (do inglês, *Ethanolamine*)

FAAH – Hidrolase de amidas de ácidos gordos (do inglês, *Fatty Acid Amide Hydrolase*)

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA - Ácido gama-aminobutírico (do inglês, *gamma-Aminobutyric acid*)

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P.

INMLCF – Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forense, I.P.

MAGL – Lipase monoacilglicerol (do inglês, *Monocylglycerol Lipase*)

MAPK – Proteína cinase ativada por mitogénio (do inglês, *Mitogen Activated Protein Kinases*)

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês, *Multiple-resistant Staphylococcus aureus*)

NAPE – N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (do inglês, *N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine*)

ONU – Organização das Nações Unidas (do inglês, *United Nations Organization*)

PLD – fosfolipase-D (do inglês, *Phospholipase D*)

PPAR- γ – Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma do tipo gama (do inglês, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*)

RPM – Redistribuição *post mortem*

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida Humana

SNC – Sistema nervoso central

THC-COOH – 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol

THC-COOHgluc – 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol glucuronídeo

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *Tumor necrosis factor alpha*)

UE – União Europeia (do inglês, *European Union*)

Vd – Volume de distribuição VTA – Área tegmental ventral (do inglês, *Ventral Tegmental Area*)

I. INTRODUÇÃO

Os canabinoides continuam a ser drogas controversas no século XXI. Se por um lado as evidências científicas têm revelado o seu potencial terapêutico, estando já licenciados em vários países para a terapêutica de algumas patologias, nomeadamente na profilaxia de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, estimulação do apetite em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), dor neuropática, espasticidade na esclerose múltipla e, mais recentemente, na epilepsia, por outro lado, a canábis continua a ser a droga mais consumida no mundo (UNODC, 2018), sobretudo por adolescentes e jovens adultos, para fins recreativos. Panorama idêntico verifica-se na Europa (EMCDDA, 2019), sendo também a droga sobre a qual tanto a opinião pública quanto o debate político estão mais extremados. Efetivamente, e apesar do quadro jurídico internacional em matéria de controlo de droga, assente em três convenções das Nações Unidas que solicitam aos países signatários a só autorizarem a oferta e o consumo de drogas para fins terapêuticos e científicos, existe um debate crescente sobre a legalização, em especial da canábis, para fins não medicinais. Este debate é motivado por evoluções internacionais nesta matéria, nomeadamente pela legalização do fornecimento e uso de canábis para fins recreativos em alguns estados nos EUA, no Uruguai (EMCDDA, 2016) e, mais recentemente, no Canadá (Dinis-Oliveira, 2019). Tais propostas geram preocupações quanto ao aumento do consumo e dos efeitos adversos associados, bem como questões sobre a elaboração de políticas de distribuição de canábis para usos recreativos de modo a amenizar as consequências negativas. Esta situação tornou-se ainda mais preocupante uma vez que a potência da resina de canábis e da canábis herbácea aumentou na última década em virtude dos avanços nas técnicas de cultivo, extração e produção (EMCDDA, 2019).

É bem conhecido que o consumo habitual de canábis está associado a uma panóplia de efeitos adversos, sendo particularmente preocupante durante a adolescência, uma vez que o uso nesta faixa etária está associado a uma maior probabilidade de efeitos nefastos, nomeadamente ao nível do desenvolvimento intelectual com repercussões em termos de aprendizagem, profissional e social (Volkow *et al.*, 2014). A canábis, como outras drogas de abuso, pode resultar em dependência. Durante a intoxicação, a canábis pode interferir na função cognitiva (memória e tempo de reação) e na função motora (coordenação), e esses efeitos podem ter consequências prejudiciais como, por exemplo, acidentes rodoviários ou com máquinas em contexto laboral.

Face ao exposto, a determinação dos fitocannabinoides e dos seus metabolitos em diferentes matrizes biológicas fornece a base para uma interpretação ampla dos resultados analíticos para fins de Toxicologia Clínica e Forense. No âmbito clínico contribuindo para o despiste de consumo e na avaliação do tratamento de dependência. No âmbito forense, para fins periciais (a pedido de autoridades policiais, judiciárias e/ou militares) com o objetivo do esclarecimento da existência do consumo de canábis e a determinação da imputabilidade legal num caso forense, no vivo ou *post mortem*, como, por exemplo, em casos de acidentes de viação, acidentes laborais, agressão, entre outros.

O presente trabalho pretendeu reunir informação científica sobre as características principais dos fitocannabinoides, incluindo as formas de consumo, aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, efeitos fisiológicos e tóxicos, a qual é imprescindível para a interpretação adequada das análises toxicológicas realizadas quer em contexto clínico quer forense.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em bases de dados como a *PubMed* e a *Toxnet*, utilizando as seguintes palavras-chave: “Cannabis sativa”, “cannabinoids”, “phytocannabinoids”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamics”, “toxicity”, “clinical toxicology”, “therapeutic use”, “forensics”, “post mortem” e “forensic toxicology”. Os critérios de inclusão foram o respeito pelas palavras-chave, artigos escritos em Português e Inglês e o acesso aos artigos na sua versão completa. Foi ainda recolhida informação em livros e *websites* governamentais, através do motor de busca “Google”. Esta pesquisa decorreu de outubro de 2018 até outubro de 2019.

III. CANNABIS SATIVA E FITOCANABINOIDES

3.1 Aspetos históricos

A *Cannabis sativa* L. é considerada uma das mais antigas culturas conhecidas, talvez a primeira planta de cultivo (Cherney e Small, 2016). Presumivelmente originária da Ásia Central (Bonini *et al.*, 2018), o conhecimento sobre os múltiplos usos possíveis desta cultura foi-se estendendo, inicialmente nas regiões vizinhas e posteriormente a outros locais mais distantes, acompanhando os padrões de migração, as conquistas e as rotas comerciais das quais reza a história; igualmente, passou por vários graus de aceitação e de uso, fruto de contextos socioeconómicos, religiosos e culturais tão distintos. Desta forma, surge extensamente relatado o uso da planta e seus derivados como prática ancestral, da Índia à China, estendendo-se ao Médio Oriente (Pérsia, Ásia Menor e Egipto), seguido da África, até chegar ao Ocidente (Zuardi, 2006).

Na China, o seu uso como fonte de fibras está documentado por achados arqueológicos que remontam ao ano 4000 a.C. (Li, 1973). As fibras obtidas do caule da *Cannabis* eram usadas na fabricação de cordas, redes de pesca, tecidos de todos os tipos e como matéria-prima para a produção de papel. Para além da sua importância como fonte de fibra, era também uma importante fonte de alimento, cujo uso diminuiu gradualmente com a introdução de novas culturas no início da Era Cristã (Touw, 1981). O óleo extraído da semente era usado para cozinhar alimentos, entre outras aplicações industriais. A referência ao uso medicinal da canábis data de há cerca de 5000 anos, quando o imperador Shen-Nung, intitulado “Pai da medicina chinesa”, elaborou a primeira farmacopeia chinesa - *Pen Ts'ao ching* (uma espécie de *Materia Medica*) -, mas apenas compilada no primeiro ou segundo século d.C. (Abel, 1980). De acordo com este texto antigo, a canábis foi prescrita para fadiga, obstipação, reumatismo e malária (Abel, 1980; Touw, 1981). No início da Era Cristã, Hua T'o, fundador da cirurgia chinesa (110 - 207 d.C.), usava um composto da planta ingerido com vinho para anestésiar os pacientes durante as cirurgias (Li, 1973).

Os chineses usavam as sementes de canábis maioritariamente para fins medicinais (Li, 1973), as quais continuam a ser usadas até aos nossos dias como laxante pela medicina chinesa (Touw, 1981). Com efeito, é reconhecido que as sementes são praticamente desprovidas de Δ^9 -THC e compostas principalmente por ácidos gordos e proteínas essenciais. Hoje, considera-se que alguns desses ácidos gordos têm efeitos terapêuticos,

como o ácido γ -linoléico (Anwar *et al.*, 2006), aconselhado topicamente no tratamento de eczema e psoríase e oralmente no tratamento da aterosclerose, osteoporose, artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias (Jeong *et al.*, 2014). No entanto, o uso medicinal da canábis na China nunca alcançou a importância que teve na Índia.

Na Índia, o uso de canábis foi amplamente disseminado, tanto como medicamento como droga recreativa. Para tal poderá ter contribuído o facto da canábis ter uma conotação religiosa, que lhe atribuía propriedades sagradas. O *Atharva Veda* (coleção de textos sagrados de autor desconhecido) menciona a canábis como uma das cinco plantas sagradas, referindo-se a ela como fonte de felicidade, alegria e mensageira da liberdade. Desta forma, o uso de canábis passou a fazer parte do numerosos rituais religiosos nessa região (Touw, 1981). Os efeitos psicoativos da planta eram bem conhecidos na Índia, possivelmente devido à forma como era preparada, a qual incluía pelo menos três preparações. O tipo mais fraco, *Bhang*, consistia de folhas secas das quais as flores eram cuidadosamente removidas; um tipo mais forte, *Ganja*, preparado com as flores da planta fêmea. O mais forte de todos, o *Charas*, era feito exclusivamente da resina das flores (Touw, 1981).

Relativamente aos usos médicos e religiosos de canábis na Índia, estes provavelmente terão tido início em simultâneo cerca de 1000 anos a.C. (Mikuriya, 1969). É referida a utilização da planta com diversas finalidades terapêuticas, tais como analgésico (nevralgia, dor de cabeça, dor de dentes), anticonvulsivante (epilepsia, tétano, raiva), hipnótico, tranquilizante (ansiedade, mania, histeria), anestésico, anti-inflamatório (reumatismo e outras doenças inflamatórias), antibiótico (uso tópico nas infeções da pele, infeções, erisipela, tuberculose), antiparasitário (interno e externo), antiespasmódico (cólicas, diarreia), digestivo, estimulante do apetite, diurético, afrodisíaco ou anafrodisíaco, antitússico e expetorante (bronquite, asma) (Mikuriya, 1969; Touw, 1981).

Na Europa, as evidências históricas e arqueológicas sugerem a presença de canábis antes da Era Cristã. As referências ao uso de canábis pelos gregos e pelos romanos são escassas, sugerindo que foi pouco usada por estes povos (Mikuriya, 1969; Touw, 1981; Bonini *et al.*, 2018). No início da Era Cristã, há apenas duas referências ao seu uso, nomeadamente do sumo da semente para aliviar a dor de ouvido e eliminar larvas e insetos dos ouvidos (Zuardi, 2006).

Durante a Era Cristã, o uso medicinal de canábis permaneceu muito intenso na Índia tendo depois se disseminado para o Médio Oriente e África. Na Arábia, os compêndios médicos mencionavam a canábis, nomeadamente como diurético, digestivo, antiflatulento, “para limpar o cérebro” e para aliviar a dor de ouvido (Zuardi, 2006). Em África, a canábis é conhecida pelo menos desde o século XV e o seu uso foi possivelmente introduzido por comerciantes árabes de alguma forma ligados à Índia. Em África, a planta foi usada para mordida de cobra, para facilitar o parto, no tratamento da malária, febre, envenenamento, antraz, asma e disenteria (Zuardi, 2006).

A planta foi introduzida na Europa Ocidental através do norte de África, uma vez conquistada pelos árabes. Durante esse período, a canábis foi cultivada exclusivamente para fibras, nomeadamente para a produção de papel, introduzida pelos muçulmanos no ano de 1150, primeiro em Espanha e depois na Itália. A referência ao uso médico da canábis é, contudo, escassa (Zuardi, 2006).

Por outro lado, a *Cannabis sativa* L. não era conhecida no continente americano até à chegada dos primeiros colonizadores europeus. Durante este período, a planta foi usada principalmente para produção de fibras, pelo que tanto colonizadores espanhóis como ingleses importavam principalmente as variedades botânicas ideais para fabricação de tecidos. No entanto, alguns efeitos psicoativos e da medicina tradicional eram já conhecidos, sendo que o Papa Inocêncio VIII emitiu uma bula papal em 1484 condenando a bruxaria o uso da planta (Kors *et al.*, 2001). Além disso, muitos tratados herbários desses anos discutiam o valor terapêutico da canábis. Nos séculos que se seguiram, os cidadãos europeus aprenderam vários usos da canábis graças a diários de viagem escritos por aventureiros, capitães de mar, viajantes ricos, padres e comerciantes que se deslocavam a África e às Índias Orientais (Abel, 1980). Em particular, salienta-se o contributo de Garcia de Orta e Cristóbal Acosta, dois médicos e botânicos portugueses, que descreveram os efeitos da *Cannabis sativa* L., que incluíam euforia, sedação, estimulação do apetite, alucinações e efeitos afrodisíacos (Bonini *et al.*, 2018). Durante o colonialismo britânico da Companhia das Índias Orientais, a canábis foi comercializada na Ásia sob uma variedade de formulações, já aqui referidas, como *Bhang*, *Ganja* ou *Charas*.

A introdução efetiva da canábis na medicina ocidental ocorreu em meados do século XIX através dos trabalhos de Willian B. O'Shaughnessy, um médico irlandês e de Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês. O'Shaughnessy que residiu na Índia como médico do exército colonial inglês foi o primeiro investigador científico a realizar estudos

farmacológicos com a planta e a promover a sua aplicação terapêutica (Teixeira, 2015). Com efeito, em 1839, publicou o trabalho *On the preparations of the Indian hemp, or gunjah* onde descreve a utilização da canábis para o tratamento de reumatismo, convulsões e principalmente para espasmos musculares, tétano e raiva (Mikuriya, 1969; Robson, 2001). Moreau, por seu lado, estudou mais especificamente os efeitos psicoativos da planta (Zuardi, 2006).

O uso medicinal rapidamente se expandiu com o uso de inúmeros medicamentos não sujeitos a receita médica disponíveis nas farmácias e, em 1854, integrou o “United States Dispensatory” com o conseqüente aparecimento exponencial no mercado norte americano de remédios caseiros que continham canábis na sua composição (Robson, 2001). Em 1860, foi realizada a primeira conferência médica sobre canábis na América, organizado pela *Ohio State Medical Society* (Zuardi, 2006).

Já na segunda metade do século XIX foram publicados mais de 100 artigos científicos sobre o valor terapêutico da canábis na Europa e nos Estados Unidos. O auge do seu uso na medicina ocidental ocorreu em finais do século XIX e início do século XX. Vários laboratórios comercializaram extratos ou tinturas de canábis, como a Merck (na Alemanha), a Burroughs Wellcome (em Inglaterra), a Bristol-Meyers Squibb, a Parke-Davis e a Eli Lilly (nos Estados Unidos). As indicações terapêuticas da canábis no início de século XX foram resumidas no *Sajous's Analytic Cyclopedia of Practical Medicine* (1924) em três áreas, nomeadamente como sedativo ou hipnótico, analgésico e para outros usos tais como estimulante do apetite e melhorar a digestão, gastrite nervosa, dispepsia, diarreia, cólera, nefrite, hematúria, diabetes, vertigem, atonia sexual na mulher e impotência no homem. Relativamente ao consumo para efeitos recreativos, não existem dados concretos até o final do século XIX e início do século XX (Ballota e Felgueiras e Sousa, 2005). Um dos primeiros exemplos é a referencia a clubes de haxixe privados, frequentados por artistas e escritores românticos (Levinthal, 2005).

Efetivamente, no início do século XX, a canábis era considerada uma das melhores fibras naturais existentes e, por isso, importante sob o ponto de vista económico para muitos países. Nos Estados Unidos, o cânhamo era extensamente cultivado, mas o consumo de canábis fumada e os seus efeitos psicotrópicos eram desconhecidos dos seus utilizadores (Ballota e Felgueiras e Sousa, 2005). O hábito de fumar canábis nos Estados Unidos parece ter tido início no sul do país, importado pelos emigrantes mexicanos. O consumo de canábis em grande escala só viria a ter início nos anos 60 do século XX. Vários estados

americanos criaram legislação no sentido de proibir o consumo de canábis e, finalmente, em 1937 foi aprovado o *The Marihuana Tax Act*, que regulamentou a utilização da canábis para fins medicinais. Com esta medida, os médicos que pretendessem prescrevê-la com finalidades terapêuticas, eram legalmente obrigados a comunicar ao *Federal Bureau of Narcotics* fornecendo as informações relativas ao paciente. Em 1941, a *Cannabis sativa* foi excluída da Farmacopeia Americana (Zuardi *et al.*, 2006).

O aumento surpreendente do consumo recreativo de canábis que resultou em sérias implicações sociais no Reino Unido e outros países ocidentais, juntamente com o isolamento do principal fitocanabinoide da planta na sua forma pura, o Δ^9 -THC, por Gaoni e Mechoulam, em 1964 (Gaoni e Mechoulam, 1964), contribuíram para um aumento significativo do interesse científico pela canábis, a partir de 1965 (Pertwee, 2006).

Segundo dados oficiais, a canábis continua a ser a droga mais consumida no mundo, sobretudo por adolescentes e jovens adultos para fins recreativos (UNODC, 2018). Considerando os dados referentes à situação na Europa até ao final de 2018, além de ser a droga mais consumida, a prevalência do consumo de canábis é cerca de cinco vezes superior à do consumo de outras substâncias. Estima-se que 91,2 milhões de adultos na União Europeia (15-64 anos), correspondente a 27,4% deste grupo etário, tenham experimentado canábis durante as suas vidas. Entre estes, 17,5 milhões de jovens adultos com idades compreendidas entre os 15 e os 34 anos, correspondente a 14% desta faixa etária, terão consumido canábis no último ano. Considerando apenas os jovens dos 15 aos 24 anos, a prevalência do consumo de canábis é mais elevada, tendo 18% (10,1 milhões) consumido a droga no último ano e 9,3% (5,2 milhões) no último mês. Desde o ano de 2000, foi possível observar tendências crescentes em vários países quanto à prevalência no último ano do consumo de canábis entre os adultos mais jovens (EMCDDA, 2019).

3.2 Enquadramento legal

3.2.1 Contexto internacional

A história da canábis goza igualmente de contornos políticos e legislativos profundamente controversos. Sob o ponto de vista do regime de controlo internacional de drogas, a canábis é classificada como uma das substâncias mais perigosas. De facto, a canábis encontra-se listada duas vezes na Convenção Única de 1961 sobre estupefacientes, nomeadamente no Quadro I (*Cannabis*, resina de *cannabis*, extratos e

tinturas de *cannabis*), relativa a substâncias apresentando um sério risco de abuso e no Quadro IV (*Cannabis* e resina de *cannabis*), onde se incluem as substâncias mais perigosas, listadas no Quadro I, que são particularmente prejudiciais e cujo valor terapêutico é limitado (Ballota e Felgueiras e Sousa, 2005).

No entanto, há mais de cem anos que representantes de vários países (incluindo Portugal) se reuniram na cidade holandesa de Haia, na Primeira Conferência Internacional do Ópio para assinar o primeiro acordo internacional com vista a regulamentação do comércio de drogas. A Convenção Internacional do Ópio, assinada em Haia, em 23 de janeiro de 1912, marcou o início da guerra contra as drogas. A Convenção previa que os países envolvidos estariam “(...) Resolvidos a prosseguir na supressão progressiva do abuso do ópio, da morfina, da cocaína, assim como das drogas preparadas ou derivadas dessas substâncias que dão ou possam dar origem a abusos análogos (...)”. A revisão da Convenção Internacional do Ópio, assinada em Genebra, em 19 de fevereiro de 1925, contemplou a inclusão de *Cannabis sativa* L. à lista de substâncias controladas (Nations, 1925). No seu artigo 1.º, a canábida é designada por “cânhamo indiano”, referindo-se apenas à extremidade dos ramos floridos ou frutificados da planta de cânhamo (com a exclusão das sementes e das folhas que não sejam acompanhadas de sumidades), cuja seiva não tenha sido extraída, qualquer que seja a sua aplicação; (...)”, por estes serem considerados particularmente ricos na “resina ativa do ponto de vista farmacológico”. O protocolo de 1925 proibiu a exportação de resina de canábida para países que proibiram o seu uso (alínea a) do número 1, artigo 11.º) e exigiu controlos internos, como penalizações para posse não autorizada de extratos e tinturas de canábida (artigos 4.º e 7.º). A convenção estabeleceu que quaisquer violações das leis nacionais deveriam ser punidas por sanções “adequadas” (artigo 28.º). O sistema internacional de controlo de drogas evoluiu desde então e, atualmente, três convenções das Nações Unidas descrevem o quadro jurídico para o controlo da produção, comércio e posse, de mais de 240 substâncias psicotrópicas (a maioria das quais tem um fim terapêutico reconhecido). Estes acordos, assinados por todos os Estados-Membros, classificam os estupefacientes e substâncias psicotrópicas de acordo com o perigo para a saúde, risco de abuso e valor terapêutico.

No final de 2012, o debate sobre leis que visam proibir ou permitir o uso da canábida em todo o mundo, ganhou nova força com o início de propostas de regulamentação da canábida não medicinal em dois estados nos EUA e no Uruguai, as quais entraram em vigor em 2014, ano em que mais dois estados dos EUA e a cidade de Washington DC decidiram

favoravelmente relativamente à autorização da oferta e da distribuição da canábis. As propostas legislativas apresentadas suscitaram preocupações quanto ao eventual aumento do seu consumo e, conseqüentemente, dos danos, bem como questões sobre a forma de regulamentar cautelosamente a distribuição de canábis para usos não medicinais de modo a amenizar as conseqüências negativas (EMCDDA, 2018b).

Efetivamente, o uso de canábis e de produtos à base de canábis para tratar determinadas patologias não é proibido pelo regime de controlo internacional. De acordo com as convenções da Organização das Nações Unidas (ONU), o uso de drogas sob controlo internacional deve ser limitado às situações que envolvam finalidades terapêuticas e científicas. O artigo 28.º da Convenção Única de 1961 sobre estupefacientes descreve um sistema de controlo exigido no caso de um país decidir permitir o cultivo de *Cannabis* para outros fins que não o industrial (fibra e sementes) ou para hortícolas, embora a Convenção das Substâncias Psicotrópicas de 1971 tenha incluído o THC na lista das substâncias controladas; o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) é classificado na lista I (risco especialmente grave para a saúde pública e utilidade terapêutica (se houver) limitada), enquanto o dronabinol (THC sintético) é classificado na lista II (risco substancial à saúde pública e pouco a moderada utilidade terapêutica) (EMCDDA, 2018b).

Apesar da sua classificação, as medidas de controlo diferem entre países em termos da importância da ofensa de posse e consumo e, conseqüentemente, na resposta criminal ou/e administrativa. De facto, na Europa, a resposta criminal ou administrativa a delitos por uso de drogas é da responsabilidade dos Estados-Membros da UE, não da União Europeia. Nos termos do artigo 168.º do Tratado de Funcionamento da União Europeia, “A União complementar a ação dos Estados-Membros na redução dos danos causados à saúde relacionados com as drogas, incluindo informações e prevenção.” Assim, enquanto muitos países adotaram a descriminalização e transformaram a simples posse de drogas numa ofensa não criminal, outros preconizam multas severas pela mera posse de pequenas quantidades de drogas, que podem levar a vários anos de prisão (EMCDDA, 2018b). Portanto, em países como os Estados Unidos, a canábis medicinal é legal em vários estados (29 estados e distritos) e o seu uso recreacional é já permitido em setes deles (Alaska, Califórnia, Colorado, Maine, Massachusetts, Oregon, Washington, e Washington D.C.) (Papaseit *et al.*, 2018). No Canadá, a canábis é legal para uso terapêutico desde o início de 2018 e, em outubro do mesmo ano foi legalizado o seu

consumo para fins recreativos através do *Cannabis Act* (Dinis-Oliveira, 2019). Na Europa, ao contrário dos Estados Unidos, o uso terapêutico da canábis só é legal na Alemanha, Holanda e Itália, aos quais se juntou recentemente Portugal. Há, no entanto, iniciativas no sentido de ser autorizado noutros países. Na América do Sul, a canábis medicinal é legal no Uruguai, havendo também iniciativas para ser legalizada na Argentina, entre outros países (Papaseit *et al.*, 2018).

Acresce ainda os desenvolvimentos observados no continente americano, decorrentes da já referida legalização da canábis em alguns estados, que resultaram numa rápida evolução de um mercado comercial de canábis. Como resultado, estão a surgir inovações nas formas em que a droga está disponível e nos sistemas de administração para o seu consumo como, por exemplo, estirpes de canábis altamente potentes, líquidos para vapear e produtos comestíveis. Em alguns estados, o mercado legal de drogas recreativas tem sido acompanhado por regulamentação que possibilita o acesso à canábis para fins terapêuticos (EMCDDA, 2018d). Alguns destes produtos estão a surgir no mercado europeu, constituindo um novo desafio para a deteção e o controlo de drogas (EMCDDA, 2019).

3.2.2 Políticas de droga em Portugal

Em Portugal, à semelhança da maioria dos países, a história da evolução das políticas de droga começou a delinear-se na primeira metade do século XX com a transposição para a legislação nacional das disposições e recomendações apresentadas pela Convenção Internacional do Ópio, assinada em Haia, em 23 de janeiro de 1912. Deste modo, a primeira legislação publicada em Portugal em matéria de drogas data de 1924, com a aprovação da Lei n.º 1 687, regulamentada pelo Decreto n.º 10 375, de 9 de dezembro. No prosseguimento, foi publicado, em 1926, o Decreto-Lei n.º 12 210 de 24 de agosto, que transpôs para o direito interno as disposições e recomendações introduzidas pela Convenção Internacional do Ópio, assinada em Haia, em 23 de janeiro de 1912.

No entanto, o fenómeno do uso/abuso de estupefacientes e substâncias psicotrópicas iniciou-se a partir do início dos anos 70, todavia sem o relevo e o impacto social do fenómeno noutros países europeus, coincidindo com um período em que as medidas nacionais eram quase inexistentes. Desde essa altura iniciaram-se esforços no sentido de criar uma resposta pública a esta problemática (SICAD, 2019).

Em 1993, a droga assumiu uma nova dimensão social, pela publicação do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro elaborado com o objetivo de definir o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (DRE, 1993). Neste contexto, a utilização da canábis em Portugal tem, inequivocamente, como quadro regulamentar aplicável o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que define os termos e condições em que é permitida a sua utilização enquanto planta, substância ou preparação. Este diploma transpôs para o direito nacional os objetivos e regras adotadas pela comunidade internacional, de forma a reforçar e complementar as medidas relativas ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, fortalecendo os meios jurídicos de cooperação internacional em matéria penal. Para além de instituir as regras aplicáveis ao tráfico, branqueamento e outras infrações relacionadas com estas substâncias, o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro também regulamenta as condições em que é lícito o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação e a exportação de substâncias desta natureza (n.º 4 do artigo 2.º). De acordo com este Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação, a exportação, o trânsito, o transporte, a detenção por qualquer título e o uso de plantas, substâncias e preparações previstas nas tabelas I a IV anexas ao mesmo, ficam sujeitos aos condicionamentos e autorizações por parte do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P., dentro dos limites estritos das necessidades do País, dando prevalência aos interesses de ordem médica, médico-veterinária, científica e didática (n.º 1 do artigo 4.º). Da tabela I-C anexa ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, constam: “Canabis - folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta *Cannabis sativa* L. da qual não se tenha extraído a resina, qualquer que seja a designação que se lhe dê. Canabis, resina de - resina separada, em bruto ou purificada, obtida a partir da planta Cannabis. Canabis, óleo de - óleo separado, em bruto ou purificado, obtido a partir da planta Cannabis. Consideram-se inscritos nesta tabela todos os sais destes compostos, desde que a sua existência seja possível.” Da tabela II-B constam os seguintes isómeros do THC: (Delta) 6a (10a), (Delta) 6a (7), (Delta) 7, (Delta) 8, (Delta) 9, (Delta) 10, (Delta) (11), bem como “(...) os derivados e sais das substâncias inscritas nesta tabela, sempre que a sua existência seja possível, assim como todos os preparados em que estas substâncias estejam associadas a outros compostos, qualquer que seja a ação destes.”. No seu artigo 15.º, este diploma prevê que as substâncias e preparações incluídas nas tabelas I e II só poderão ser

fornecidas ao público para fins de tratamento, mediante apresentação de receita médica com as especificidades que constam do diploma regulamentar e desde que reúnam as condições e autorizações relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. A utilização de canábis tem, desta forma, regras distintas de produção, comercialização e prescrição médica no quadro do regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, representando uma planta controlada, inacessível ao público em geral para cultivo, produção ou utilização e que apenas poderá ser disponibilizada enquanto substância já preparada ou como medicamento mediante prescrição médica especial. Já no regime jurídico referente aos medicamentos, a utilização da canábis ou dos seus constituintes enquanto componentes ativos de um medicamento pode ser enquadrada, desde que sejam observadas todas as disposições deste quadro legal (artigo 148.º, Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual), não estando, no entanto, prejudicada a aplicação de outras disposições legais e regulamentares relativas à distribuição por grosso de medicamentos contendo esta substância (artigo 102.º) (DRE, 2006).

No final dos anos noventa, e, ainda que tenham sido implementadas várias respostas nesta área, Portugal enfrentou um grave problema social e de saúde pública, o fenómeno da toxicodependência, em especial no que diz respeito ao consumo de heroína. Iniciou-se, assim, uma nova etapa no âmbito da política portuguesa em matéria de drogas e dependências pela aceitação de um quadro jurídico, onde o crime de consumo previsto como punível (artigo 40.º do Decreto-Lei, n.º 15/93, de 22 de janeiro), parecia assumir novo objetivo legislativo. Esse objetivo manifestou-se pela aprovação da Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro (DRE, 2000) que definiu o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como a proteção sanitária e social das pessoas que consomem tais substâncias sem prescrição médica e, posteriormente, do Decreto-Lei n.º 130-A/2001, de 23 de abril que permitiu deixar de se considerar crime o consumo de droga, a aquisição e a posse para consumo próprio (DRE, 2001). No entanto, através da Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro, proveniente da proposta resultante do relatório final da Comissão para a Estratégia Nacional de Combate à Droga, rejeitaram-se os cenários de liberalização e da regulação do comércio de drogas.

Mais recentemente, o Parlamento Português suportado nos resultados de vários estudos, nomeadamente um estudo (Abrams, 2018) que concluiu que há evidência para apoiar o efeito terapêutico de canábis e dos fitocanabinoides em várias patologias, sobretudo em

condições refratárias a outras terapêuticas, aprovou pela Lei n.º 33/2018, de 18 de julho a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis, para fins medicinais, mas que “(...) apenas pode ser efetuada se os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estiverem a produzir os efeitos esperados ou se estiverem a provocar efeitos adversos relevantes (...)”, mediante receita médica especial e de dispensa em farmácia (DRE, 2018). A partir de fevereiro de 2019, e de acordo com o previsto no n.º 11 da Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, os médicos passaram a poder prescrever derivados da canábis de acordo com a lista, periodicamente revista em função da evolução do conhecimento técnico e científico, das indicações terapêuticas consideradas apropriadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) publicada no seu sítio na Internet (Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro) (DRE, 2019).

3.3 A planta *Cannabis sativa* L.

Uma combinação de fatores históricos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e um profundo impacto social faz da *C. sativa* uma planta única. A *Cannabis sativa* é relativamente única em termos taxonómicos, uma vez que o género *Cannabis* possui apenas uma espécie e pertence a uma família (*Cannabaceae*), incluindo apenas dois géneros (*Cannabis* e *Humulus*). Várias subespécies de *Cannabis sativa* foram identificadas (Hillig, 2005) que, no entanto, refletem principalmente questões geográficas e/ou variações quimiotípicas de uma única entidade taxonómica em vez de espécies distintas. No entanto, a classificação taxonómica desta planta permanece controversa até aos dias de hoje (Small, 2015; Clarke, 2016).

3.3.1 Principais constituintes químicos

A composição química da *C. sativa* é bastante complexa. Atualmente, estão identificados 565 compostos naturais da planta *C. sativa*, dos quais mais de 100 pertencem ao grupo dos fitocanabinoides (ElSohly *et al.*, 2017). Além dos fitocanabinoides, os compostos químicos presentes representam quase todas as classes químicas, nomeadamente, terpenos, açúcares, hidrocarbonetos, esteroides, flavonoides, compostos nitrogenados (alcaloides), aminoácidos, entre outras (Elsohly e Slade, 2005).

Dentre os compostos não canabinoides, destacam-se os terpenos, óleos essenciais responsáveis pelo cheiro forte e característico da *C. sativa* e dos seus derivados (Solymosi e Kofalvi, 2017). Os terpenoides são produzidos juntamente com os fitocanabinoides e

compreendem um grande grupo de compostos sintetizados a partir de subunidades de isopreno C10. Os monoterpenos (C10) e os sesquiterpenos (C15) são as classes mais comuns encontradas na canábis. Ainda que os terpenóides sejam os constituintes aromáticos primários da resina de canábis, constituem apenas uma pequena percentagem nos extratos obtidos com solventes orgânicos (Clarke e Watson, 2007).

No entanto, a principal classe e a mais estudada é a dos fitocanabinoides. Estes representam um grupo de compostos terpenofenólicos (Andre *et al.*, 2016) quimicamente relacionados aos compostos terpenoides uma vez que a estrutura do seu anel deriva de uma subunidade terpenoide, o pirofosfato de geranilo (C10). Os fitocanabinoides compõem uma grande parte da resina e podem representar cerca de 30% do peso seco, nas flores secas (Clarke e Watson, 2007).

Os fitocanabinoides constituem um grupo de compostos com 21 átomos de carbonos (ou 22 átomos de carbonos no caso das formas carboxiladas) que exibem efeitos fisiológicos e frequentemente psicoativos, e que possuem uma estrutura química caracterizada por frações de monoterpeno e alquilresorcinol (isto é, olivetol ou ácido olivetólico) (ElSohly *et al.*, 2017; Solymosi e Kofalvi, 2017).

3.3.2 Classificação dos fitocanabinoides

Os canabinoides da *C. sativa* são classificados como fitocanabinoides neutros (sem grupo carboxilo) ou fitocanabinoides ácidos (com grupo carboxilo) (Hanus *et al.*, 2016). Os fitocanabinoides são biossintetizados e acumulados na forma de ácidos carboxílicos (por exemplo, ácidos canabidiólico (CBDA), delta-9-tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA) e canabicromético (CBCA)) na planta. Desta forma, a concentração de fitocanabinoides ácidos na planta fresca é muito superior à respetiva concentração em fitocanabinoides neutros (Solymosi e Kofalvi, 2017). Os fitocanabinoides ácidos foram detetados em amostras de tintura de *Cannabis* com mais de 100 anos e não são descarboxilados em condições fisiológicas (Hanus *et al.*, 2016). Os fitocanabinoides neutros são formados por descarboxilação não enzimática durante o processamento da planta (secagem, armazenamento, aquecimento) originando compostos mais ativos, nomeadamente canabidiol (CBD) e Δ^9 -THC (Solymosi e Kofalvi, 2017). De facto, os estudos revelaram que cerca de 70% da descarboxilação ocorre quando a canábis é fumada, enquanto que a semivida dos fitocanabinoides no material vegetal à temperatura ambiente ou a baixas temperaturas rondam as centenas de dias (Hanus *et al.*, 2016). Apesar da sua baixa

volatilidade, os fitocanabinoides ácidos (ou “pré-fitocanabinoides”) são absorvidos da canábis fumada e a deteção dos seus derivados foi proposta como um teste de diagnóstico para distinguir o uso recreativo da canábis, que contém “pré- Δ^9 -THC”, do uso de medicamentos contendo Δ^9 -THC sintético (Marinol®) (Hanus *et al.*, 2016). Existe um grande interesse nos pré-fitocanabinoides, promovido pela descoberta de que o Δ^9 -THCA mantém a atividade nos recetores CB₁ e CB₂, mas não é psicotrópico devido à sua baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Hanus *et al.*, 2016). Mais, o Δ^9 -THCA exhibe uma forte atividade antibacteriana, semelhante ao dos seus derivados neutros correspondentes (Hanus *et al.*, 2016; Solymosi e Kofalvi, 2017). Com efeito, observou-se que o Δ^9 -THCA produz efeitos anti-inflamatórios via antagonismo do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), pode ser um forte antiemético e, mais recentemente, demonstrou ser um agonista do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma do tipo gama (PPAR- γ) com efeitos neuroprotetores, bem como eficácia anticonvulsivante (MacCallum e Russo, 2018).

Até ao momento, foram isolados 120 fitocanabinoides que podem ser classificados em 11 classes gerais, cada uma com uma molécula representativa da classe (ElSohly *et al.*, 2017):

- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC),
- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC),
- canabigerol (CBG),
- canabicromeno (CBC),
- canabidiol (CBD),
- canabinodiol (CBND),
- canabielsoin (CBE),
- canabicitol (CBL),
- canabinol (CBN),
- canabitriol (CBT),
- tipos diversos.

Estas classes incluem os diferentes isómeros, precursores biogénicos (como os ácidos carboxílicos), produtos de degradação e/ou artefactos dos compostos representativos (Solymosi e Kofalvi, 2017).

3.3.3 Propriedades farmacológicas

Os terpenos (compostos não canabinoides) são moléculas lipofílicas com atividade nas membranas celulares, canais iónicos neuronais e musculares, recetores de neurotransmissores, recetores acoplados à proteína G, sistemas mensageiros secundários e enzimas, que podem contribuir sinergicamente com os fitocannabinoides nas suas ações terapêuticas (Russo, 2011). Salientam-se os monoterpenoides, como o mirceno (analgésico, sedativo), o limoneno (antidepressivo e estimulador da imunidade) e o pineno (inibidor da acetilcolinesterase, aliviando o comprometimento da memória a curto prazo do Δ^9 -THC) e o sesquiterpenoide β -cariofileno (analgésico anti-inflamatório e agonista seletivo total do recetor CB₂) (MacCallum e Russo, 2018).

Do ponto de vista terapêutico, os fitocannabinoides mais relevantes são o Δ^9 -THC, o fitocanabinoide mais abundante e o principal responsável pelas propriedades psicoativas da canábis, e o CBD, o principal constituinte não psicoativo (o segundo canabinoide mais abundante) (Maccarrone *et al.*, 2017; Fitzcharles e Eisenberg, 2018; Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018) com efeitos sedativos notáveis (Small, 2015).

Outros isómeros do Δ^9 -THC também estão presentes na planta de *C. sativa*, nomeadamente o Δ^8 -THC, em concentrações muito mais reduzidas, por vezes vestigiais, e apresenta um perfil farmacológico semelhante ao Δ^9 -THC, embora muito menos potente (Small, 2015).

O CBN, principal produto da degradação ou oxidação do Δ^9 -THC, tem um potencial psicoativo limitado (Russo, 2007), mas está presente em elevadas concentrações. O CBN exerce efeito sedativo, antibiótico, anticonvulsivante, anti-inflamatórios e efeitos psicotrónicos leves (Brenneisen, 2007).

Outros fitocannabinoides podem também ter potencial terapêutico, incluindo efeito antibacteriano (CBC, CBG, CBDA), antifúngicos (CBC, CBG), anti-inflamatórios (CBC, CBG), analgésico ou sedativo (CBC, CBG, CBDA), ou mesmo antileishmaniose (um derivado CBG, 4-acetoxi-2-geranil-5-hidroxi-3-n-pentilfenol) (Turner *et al.*, 1980; Brenneisen, 2007; Radwan *et al.*, 2009; Russo, 2011).

3.4 Produtos da *Cannabis*

Os produtos da *C. sativa* usados para fins medicinais, seja o Δ^9 -THC psicoativo ou o CBD não psicoativo, são geralmente referidos como “canábis medicinal”. Paralelamente, os

produtos usados no fabrico são comumente referidos como “cânhamo industrial”. Por último, os produtos da canábis usados devido aos seus efeitos psicoativos para fins não terapêuticos têm sido referidos de várias formas como “canábis não medicinal”, “canábis comercial” e “canábis recreacional”.

3.4.1 Cânhamo industrial

A planta de canábis pode ser usada para uma variedade de finalidades industriais, como roupas, alimentos, produtos de beleza e produção de tecidos. Na União Europeia, o cultivo e o fornecimento de plantas de cânhamo para fibra é legal se tiverem baixo teor de Δ^9 -THC. Com efeito, no âmbito da política agrícola comum, a União Europeia subsidia o cultivo de certas variedades da planta de canábis para utilizações industriais. A concessão de pagamentos está, no entanto, condicionada ao uso de sementes certificadas de variedades de cânhamo especificadas; apenas variedades com um teor de Δ^9 -THC não superior a 0,2% podem ser utilizadas (Regulamento (UE) n.º 1307/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 17 de dezembro de 2013). De notar que este limite foi estabelecido com o objetivo de possibilitar a distinção entre tipos de plantas, não constituindo um perfil de segurança para o consumo humano; os limites nacionais podem variar entre 0 e 0,3%. (EMCDDA, 2019). Portanto, os pagamentos são concedidos apenas para áreas semeadas com variedades de cânhamo que ofereçam garantias quanto ao seu conteúdo psicotrópico (EMCDDA, 2018b).

A sua importância como cultura de cânhamo atingiu o seu nível máximo no século XIX, a partir do qual sofreu um declínio devido à introdução de fibras alternativas como o algodão e fibras sintéticas e à difusão de barcos a vapor com a consequente redução da necessidade de cordas e velas (Piluzza *et al.*, 2013). Outras utilizações mais recentes para as fibras de cânhamo incluem polímeros nanoestruturados (Pomet *et al.*, 2008) e biorremediação através da adsorção de iões de metais pesados em soluções aquosas (Pejic *et al.*, 2009). Os produtos tradicionais incluem papel para cigarro (vulgar “mortalha”), notas bancárias, filtros técnicos, produtos de higiene e sacos de chá (Piluzza *et al.*, 2013).

3.4.2 Canábis medicinal

O uso medicinal da canábis e dos seus constituintes pode referir-se a uma ampla variedade de preparações e produtos que podem conter diferentes constituintes ativos e usar diferentes vias de administração. Embora na prática alguns termos sejam frequentemente

usados de forma bastante vaga, as distinções entre eles têm implicações, tanto ao nível da regulamentação como da prática clínica, e, por isso, é importante definir os conceitos.

Uma distinção importante entre as diferentes preparações de canábis e de canabinoides para uso medicinal reside entre aquelas que possuem uma autorização de introdução no mercado (AIM) e aquelas que não têm. Na União Europeia, os medicamentos podem ser autorizados de três formas: i) procedimento centralizado sob responsabilidade da Agência Europeia do Medicamento (EMA) que permite uma autorização única em toda a União Europeia para comercialização de um medicamento; ii) procedimento descentralizado no qual as empresas podem solicitar autorização simultânea de um medicamento em mais do que um Estado-Membro da União Europeia; e iii) a forma de reconhecimento mútuo em que as empresas que tenham um medicamento autorizado num Estado-Membro da União Europeia podem solicitar que esta autorização seja reconhecida por outros países da União Europeia. Independentemente do processo de autorização, todos os processos regulatórios exigem que as empresas apresentem evidências da qualidade, eficácia e segurança de um medicamento, baseadas principalmente em evidências de ensaios clínicos controlados para a condição médica cuja autorização é pretendida (EMA, 2006; EMCDDA, 2018c).

Assim, o termo “medicamento” é usado para os produtos que contenham canabinoides (derivados da planta ou sintéticos) com uma AIM. O termo geral “preparações de canábis” é usado para se referir aos produtos derivados da planta *C. sativa* que não possuem uma autorização de comercialização para uso médico. Estes podem incluir a matéria-prima da *Cannabis* como inflorescências, óleos extraídos da planta, extratos concentrados e outras preparações como géis macios, tinturas ou comestíveis (EMCDDA, 2018c).

A matéria-prima pode ser transformada por um farmacêutico numa preparação magistral para consumo de acordo com uma prescrição médica para um paciente em particular ou já ter sido transformada pelo fabricante (por exemplo, em cápsulas) em lotes maiores (preparações padronizadas de canábis). Note-se que as preparações de canábis podem variar muito em composição, dependendo, por exemplo, da variedade de *Cannabis*, das condições de cultivo e da forma como as preparações são armazenadas. Isto significa que pode ser difícil testar a sua eficácia em ensaios clínicos (EMCDDA, 2018c).

Assim, os medicamentos à base de canábis incluem medicamentos de origem natural (como o Sativex® e, mais recentemente, o Epidiolex®) e os canabinoides sintéticos aprovados como medicamentos pelas agências reguladoras competentes (como o Marinol® e o Cesamet®) (EMCDDA, 2018c).

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 1985, o primeiro medicamento canabinóide, com o nome comercial de Marinol® (substância ativa: dronabinol, Δ^9 -THC sintético), apresentado na forma de cápsulas orais como agente antiemético para náuseas e vômitos associados à quimioterapia em doentes oncológicos, geralmente quando as terapêuticas convencionais não produzem os efeitos desejados, e como estimulante do apetite para anorexia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida humana (SIDA). No mesmo ano foi aprovado o Cesamet® (substância ativa: nabilona, canabinóide sintético semelhante ao Δ^9 -THC) na forma de cápsulas orais, para o tratamento de náuseas e vômitos graves induzidos pela quimioterapia. Em junho de 2018, a FDA aprovou o Epidiolex® (substância ativa: CBD), uma solução oral contendo CBD obtido de extratos da planta indicada para a tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet em doentes com 2 ou mais anos de idade (EMCDDA, 2018c; Papaseit *et al.*, 2018).

Em 2005, a *Health Canada* aprovou o nabiximol, uma preparação farmacêutica obtida de extratos de canábis de plantas selecionadas que contém uma proporção racémica de Δ^9 -THC e CBD (27 mg/mL de THC e 25 mg/mL de CBD), comercializada com o nome de Sativex®. Este medicamento, uma solução para pulverização bucal, foi autorizado para o tratamento de espasticidade moderada ou grave na esclerose múltipla e, posteriormente, estendido ao tratamento da dor refratária aos opioides nesses doentes (EMCDDA, 2018c; Papaseit *et al.*, 2018).

Os medicamentos contendo canabinoides estão também autorizados em muitos países europeus. O Sativex® está disponível na maioria dos países da UE, incluindo Portugal, enquanto que os medicamentos contendo dronabinol e nabilona são menos comuns, disponíveis em cerca de um terço desses países. O Epidiolex® aguarda decisão do pedido de aprovação de introdução no mercado europeu submetido à EMA (EMCDDA, 2018c).

Até o momento, e com a exceção do Acomplia® (substância ativa: Rimonabant), um antagonista do recetor CB₁, indicado para o tratamento da obesidade, que foi retirado do mercado em 2008, por aumentar a ansiedade e pensamentos suicidas (Papaseit *et al.*,

2018), não foi concedida nenhuma AIM à escala da União Europeia para medicamentos contendo canabinoides. Contudo, o Sativex® recebeu aprovação em vários países usando o procedimento descentralizado e de reconhecimento mútuo (EMCDDA, 2018c).

Relativamente às preparações de canábis, o uso medicinal da *Cannabis* é permitido nos EUA para pacientes com condições médicas graves, incluindo dezenas de patologias e sintomas, variando de ansiedade a insónia, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, depressão, artrite e anorexia, entre outros. Só podem ser prescritos na forma de cápsulas, líquidos e/ou óleos para vaporizar, inalar e/ou administrar por via oral (infusões, tinturas, doces, bolos, biscoitos, entre outros) ou tópica (adesivos, cremes). Algumas das empresas mais importantes desse setor são a Bindu Botanicals, a CW Botanicals, a Royal Queen Seeds e a BioCBD+. Especificamente, a CW Botanicals e a Royal Queen Seeds comercializam, respetivamente, um extrato da variedade Charlotte à base de CBD e um óleo de CBD a 4% (Δ^9 -THC 0,2%) para o tratamento da epilepsia (Pacifiçi *et al.*, 2018), enquanto a BioCBD+ comercializa uma combinação de CBD e curcuma (açafraão-da-índia) com efeitos anti-inflamatórios usados por atletas e também por pacientes com artrite reumatoide e doenças autoimunes (Papaseit *et al.*, 2018).

No Canadá, além das flores de *Cannabis* padronizadas em Δ^9 -THC e CBD (Δ^9 -THC 0,7-22%, CBD 0,5-13%), também são comercializados óleos de canábis com concentrações variáveis de canabinoides (Δ^9 -THC 1-18,3%, CBD 0,2-20%) (Papaseit *et al.*, 2018).

Na Holanda, a canábis é vendida sob diferentes preparações farmacêuticas de flores de *Cannabis* padronizadas em Δ^9 -THC e CBD denominadas *Cannabis flos* (variedade *sativa*: Bediol® [Δ^9 -THC 6,5%, CBD 8%], Bedrobinol® [Δ^9 -THC 13,5%, CBD <1%], Bedrocan® [Δ^9 -THC 22%, CBD <1%], Bedrolite® [Δ^9 -THC <1%, CBD 9%]; variedade *indica*: Bedica® [Δ^9 -THC 14%, CBD <1%], Bedropuur® [Δ^9 -THC 20-24%, <1% de CBD]) (Papaseit *et al.*, 2018).

Em Itália, a partir de janeiro de 2017, o governo autorizou a comercialização de preparações padronizadas de canábis (inflorescências para fumar, infusão ou óleo) produzidas pelo Instituto Militar de Farmacêutica em Florença. Esta canábis de uso medicinal, conhecida como FM2 ou *cannabis di stato* ou *cannabis italiana*, é obtida da variedade *sativa* e tem uma percentagem de Δ^9 -THC e CBD que varia entre 5-8% e 7-12%, respetivamente (Papaseit *et al.*, 2018).

3.4.3 Produtos com baixo teor de THC e produtos de canábida associados à saúde e bem-estar

Desde 2017, assistiu-se em Portugal e em alguns países da União Europeia ao aparecimento de produtos derivados da canábida (canábida herbácea e óleos de canábida) com baixo teor em Δ^9 -THC para venda livre em lojas de alimentação saudável ou lojas de especialidade (ervanárias) tendo como argumento para a comercialização que estes produtos têm poucos ou nenhuns efeitos psicoativos e, como tal, não são controlados ao abrigo da legislação em matéria de droga (EMCDDA, 2019). Segundo o EMCDDA, os novos produtos alegam conter menos de 0,2% ou 0,3% de Δ^9 -THC e, no geral, correspondem a duas categorias de produtos: uma destinada a consumidores de canábida ilícita para ser fumada de forma “legal” e outra (como óleos e cremes) dirigida a pessoas atraídas por possíveis aplicações relacionadas com a saúde e bem-estar, destacando o elevado teor em CBD (EMCDDA, 2019). Igualmente, o EMCDDA refere que “(...) Alguns Estados-Membros consideram que produtos com baixo teor em THC, como extratos de canábida, estão sujeitos a sanções penais, outros consideram-nos medicamentos que não podem ser vendidos sem autorização e outros ainda, em número reduzido, classificam-nos como produtos que não representam uma ameaça para a saúde pública e, como tal, podem ser comercializados sem qualquer licença. (...)” (EMCDDA, 2019). Esta evolução, suscita, obviamente, problemas de regulamentação tanto a nível da União Europeia como a nível nacional, uma vez que não existe uma norma de ensaio comum concebida para estes produtos e, conseqüentemente, os teores de Δ^9 -THC e CBD podem diferir dos declarados nos rótulos exibidos nos mesmos produtos (EMCDDA, 2019).

Em relação aos suplementos alimentares, a FDA alerta que nenhum produto que contenha CBD pode ser denominado como tal e proíbe terminantemente a adição de CBD a qualquer tipo de produto alimentar (Papaseit *et al.*, 2018). Em Portugal, a entidade competente para regulamentar os suplementos alimentares é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), enquanto organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar, ficando a fiscalização desse mercado sob a responsabilidade da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. O Ministério da Agricultura aprova a comercialização deste género alimentício desde que o teor de THC não exceda os 0,2%. De acordo com o Decreto Regulamentar n.º 23/99, de 22 de outubro, que define as regras pelas quais é permitido realizar a cultura do cânhamo industrial em Portugal, o cultivo do cânhamo para fins industriais bem como a

comercialização de sementes de baixo teor de THC são atividades lícitas, autorizadas e incentivadas nos termos de regulamentação comunitária (DRE, 1999).

Com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, os produtos à base de óleo de sementes de cânhamo (canabidiol), que eram considerados suplementos alimentares, foram retirados do mercado, uma vez que à luz da nova lei, passaram a ser considerados preparações à base da planta de canábis, ou seja, “(...) preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da canábis a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como substâncias derivadas da planta da canábis pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados; (...)” (alínea b) artigo 2.º) e, como tal, a sua colocação no mercado está sujeita a uma autorização de colocação no mercado pelo INFARMED, I.P., conforme estabelecido no mesmo Decreto-Lei. No entanto, há produtos contendo óleo de sementes de cânhamo que têm apenas quantidades residuais de CBD e/ou THC e, nesse caso, não têm qualquer fim terapêutico, devendo ser enquadrados nos suplementos alimentares, por definição, “(...) géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida; (...)” e cuja regulação é da competência da DGAV, de acordo com o estabelecido no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 23 de junho, na sua redação atual (DRE, 2015).

3.4.4 Canábis recreacional

A canábis usada como droga devido aos seus efeitos psicoativos pode ser dividida em três categorias principais: marijuana (ou erva), haxixe e óleo de haxixe (UNODC, 2009).

De uma maneira geral, a marijuana consiste numa mistura de flores e folhas secas que são picadas como o tabaco e com as quais se fazem os cigarros, vulgarmente designados “charros”, que se fumam como um cigarro normal de tabaco (Teixeira, 2015). Até às duas últimas décadas, no mundo ocidental, a marijuana costumava incluir um conteúdo substancial de folhagem, no entanto, as brácteas das flores são muito mais ricas em Δ^9 -

THC e o mercado de marijuana evoluiu para o uso das inflorescências de forma a maximizar a produção de Δ^9 -THC (Small, 2015).

O haxixe é o produto obtido das secreções resinosas da planta, produzidas nos tricomas glandulares (UNODC, 2009). A resina podem ser extraída da planta através de solventes orgânicos, obtendo-se assim um produto com concentrações de Δ^9 -THC mais elevado, cinco a oito vezes mais potente do que a marijuana (Teixeira, 2015), do qual o material vegetal identificável é removido (UNODC, 2009).

O óleo de haxixe consiste num extrato líquido concentrado obtido por extração a quente da planta ou do haxixe com solventes orgânicos (éter de petróleo, etanol, metanol, acetona) e posterior evaporação, ou seja, constitui um concentrado de resina de elevada potência (Teixeira, 2015).

A canábida herbácea (marijuana) e a resina de canábida (haxixe) são os principais produtos de canábida comercializados no mercado europeu de drogas. O óleo de canábida é relativamente raro (EMCDDA, 2019).

De acordo com o Relatório Europeu sobre Drogas de 2019, tem-se verificado o aumento da potência, isto é, do conteúdo em Δ^9 -THC, da canábida herbácea (marijuana) e do haxixe desde 2007, resultante dos avanços nas técnicas de cultivo, extração e produção, bem como da utilização de plantas híbridas de estirpes que produzem canábida mais potente (EMCDDA, 2019).

A marijuana é geralmente misturada e picada como o tabaco e fumada em cigarros. Por sua vez, o haxixe, é geralmente fumado (sozinho ou em mistura com o tabaco), mas pode ser ingerido por via oral (Volkow *et al.*, 2014). A marijuana também pode ser usada para preparar infusões e seu extrato à base de óleo pode ser misturado em produtos alimentícios. Mais recentemente, surgiu um novo método para administração de canabinoides designado “dabbing”, o qual tem ganho popularidade entre os consumidores de canábida. “Dab” é o nome comum que designa o óleo de haxixe butano; assemelha-se a uma espécie de cera sólida obtida pela extração com gás butano do Δ^9 -THC das flores de *Cannabis* e cujo resultado é uma substância com concentrações de Δ^9 -THC superiores (> 70%) às concentrações presentes nas formas tradicionais. O termo “dabbing” refere-se especificamente ao método usado para consumo de óleo de haxixe butano, que consiste na inalação de vapores do “dab” aquecido (Loflin e Earleywine, 2014). Nos últimos anos, além de “dabbing”, outras novas formas de uso de canábida foram difundidas através de

cigarros eletrónicos e vaporizadores (Papaseit *et al.*, 2018). “Cannavaping” refere-se à inalação de fumo através de cigarros eletrónicos que são capazes de vaporizar líquidos enriquecidos com Δ^9 -THC ou outros modelos projetados exclusivamente para o uso de Δ^9 -THC (por exemplo, “e-joint”) ou apenas CBD (KanaVape®) (Swift *et al.*, 2013). Há também uma grande variedade de vaporizadores portáteis, de mesa ou elétricos. O vaporizador Volcano®, além de ser uma alternativa aos métodos de consumo recreativo de Δ^9 -THC, é o único aprovado como dispositivo médico na União Europeia e no Canadá (Giroud *et al.*, 2015; Lanz *et al.*, 2016).

3.5 Farmacocinética

3.5.1 Absorção

3.5.1.1 Absorção pulmonar

A via inalatória constitui um método de administração rápido e de distribuição eficiente dos fitocannabinoides para o cérebro, contribuindo para o seu potencial de abuso (Huestis, 2007). Os efeitos agradáveis e relaxantes podem ser produzidos devido à exposição quase imediata do SNC aos fitocannabinoides. As concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC e CBD são detetadas quase imediatamente, atingindo o pico de concentração plasmática (C_{\max}) 3 a 10 minutos após a inalação. Num estudo realizado por Kauert *et al.* verificou-se que as C_{\max} de Δ^9 -THC no plasma após fumar cigarros com cerca de 18,2 mg e 36,5 mg de cannabinoides eram de 48 $\mu\text{g/L}$ e 79 $\mu\text{g/L}$, respetivamente (Kauert *et al.*, 2007). A biodisponibilidade do CBD é de cerca de 31%, enquanto que para o Δ^9 -THC varia entre 10% e 35% (Grotenhermen, 2003; Lucas *et al.*, 2018). A grande variação na biodisponibilidade deve-se em parte à variabilidade intra e interindividual na dinâmica do fumador que contribui para a incerteza da quantidade inalada (Aguirell *et al.*, 1986). As características da inalação (profundidade e duração da inalação, tempo de retenção da respiração, volume da inalação), tamanho das partículas inaladas e local de deposição dentro do sistema respiratório influenciam o grau de exposição (Lucas *et al.*, 2018). O dispositivo de inalação também interfere nesses valores porque, ao usar tabaco, parte do composto ativo presente no cigarro é destruído por pirólise (cerca de 23% a 30%) (Gouille *et al.*, 2008). Considerando o uso para fins terapêuticos, em teoria seria preferível utilizar dispositivos de vaporização, evitando os riscos adversos associados ao tabagismo (i.e., riscos respiratórios associados ao fumo e a exposição aos compostos tóxicos formados pela combustão), uma vez que aquecem as preparações de canábis até às temperaturas em

que os canabinoides descarboxilam, mas sem atingir o ponto de combustão em que os subprodutos tóxicos são gerados como resultado da pirólise (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018; Lucas *et al.*, 2018). A farmacocinética da vaporização é comparável à farmacocinética obtida para a forma fumada (Lucas *et al.*, 2018).

De realçar que os valores de biodisponibilidade também variam entre fumadores e não fumadores. Estudos realizados por Lindgren *et al.* (Lindgren *et al.*, 1981) e Azorloza *et al.* (Azorloza *et al.*, 1992) permitiram verificar que a biodisponibilidade do Δ^9 -THC em fumadores (23% a 27%) é superior à biodisponibilidade em não fumadores (10% a 14%). Mais recentemente, observou-se que tanto a concentração de Δ^9 -THC como a sua biodisponibilidade são mais elevadas em fumadores regulares do que em fumadores ocasionais, o que é provavelmente devido a uma maior eficiência dos fumadores diários (Newmeyer *et al.*, 2016).

Os canabinoides administrados por inalação exibem uma farmacocinética semelhante à dos canabinoides administrados por via intravenosa (Grotenhermen, 2003), no entanto, esta última não é utilizada para fins recreativos (Huestis, 2007).

3.5.1.2 Absorção oral

A via oral é também uma via comumente utilizada tanto para fins terapêuticos como recreacionais, na forma de cápsulas, associada a alimentos ou a bebidas. O Δ^9 -THC e o CBD são rapidamente absorvidos, dada a sua elevada lipofilia (Grotenhermen, 2003), mas apresentam baixa biodisponibilidade oral (estimada em 6%) (Gaston e Friedman, 2017). As formulações orais de Δ^9 -THC, além da baixa disponibilidade, exibem também uma absorção variável, decorrente da degradação ácida no estômago e da degradação no intestino, além do extenso metabolismo hepático de primeira passagem (Grotenhermen, 2003). Tal facto resulta num pico de concentração plasmática mais baixo de Δ^9 -THC em relação à inalação e demorando mais tempo (cerca de 120 min) a atingir o pico da concentração (Grotenhermen, 2003). Além disso, no fígado, o Δ^9 -THC é transformado em 11-hidroxi-tetrahidrocanabinol (11-OH-THC), que exhibe atividade psicoativa superior à do Δ^9 -THC e desencadeia mais efeitos indesejáveis (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018).

Após a administração oral de CBD, observou-se um perfil plasmático temporal semelhante ao da administração de Δ^9 -THC por via oral (Grotenhermen, 2003). Com base

nesse perfil, as formulações orais podem ser úteis para pacientes com doenças crónicas, que necessitam de alívio sintomático por um longo período de tempo (Lucas *et al.*, 2018).

Devido à baixa biodisponibilidade das formulações orais de Δ^9 -THC, foram desenvolvidas vias alternativas para a administração terapêutica, que incluem a via sublingual, retal e transdérmica.

3.5.1.3 Absorção sublingual

Assim, a administração pela mucosa oral poderia ser uma alternativa. Por essa via, evita-se ou reduz-se o metabolismo de primeira passagem que se observa na administração oral dos canabinóides (Lucas *et al.*, 2018) e a biodisponibilidade aumenta ligeiramente (10-25%). É a via de administração mais estudada na esclerose múltipla (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018). De facto, os sprays para aplicação na mucosa oral, como o Sativex®, são rapidamente absorvidos pela mucosa oral (portanto, são úteis para alívio rápido de sintomas), produzindo concentrações plasmáticas mais elevadas do que a via oral, mas mais baixas quando comparadas com o Δ^9 -THC inalado. Contudo, parte da dose pode ser engolida e absorvida por via oral (Lucas *et al.*, 2018).

3.5.1.4 Absorção transdérmica

A administração transdérmica de canabinóides evita o metabolismo da primeira passagem, mas a natureza extremamente hidrofóbica dos canabinóides limita a difusão através da camada aquosa da pele. O transporte eficaz da pele só pode ser obtido melhorando a permeação (Lucas *et al.*, 2018). Estudos *in vitro* com pele humana determinaram que a permeabilidade do CBD é 10 vezes superior à do Δ^9 -THC e Δ^8 -THC (isómero do Δ^9 -THC menos potente, mas mais estável), consistente com o facto do CBD ser relativamente menos lipofílico (Stinchcomb *et al.*, 2004). Após a aplicação de um adesivo transdérmico em cobaias sem pelos (com coeficiente de permeabilidade para o Δ^8 -THC comparável a da pele humana), a concentração plasmática do Δ^8 -THC no estado estacionário atingiu 4,4 ng/mL em 1,4 horas e foi mantida por ≤ 48 horas (Valiveti *et al.*, 2004). A absorção através de adesivo é influenciada por fatores como o fluxo sanguíneo local e a permeabilidade da pele e pode ser diminuída em indivíduos com caquexia relativamente a indivíduos com peso normal (Heiskanen *et al.*, 2009). Embora a administração transdérmica atualmente não seja utilizada clinicamente, apresenta potencial terapêutico no contexto de náuseas, vômitos e anorexia (Lucas *et al.*, 2018).

3.5.1.5 Absorção retal

A biodisponibilidade dos canabinoides administrados por via retal é muito variável, dependendo da composição do supositório (Grotenhermen, 2003). No estudo realizado por Brenneisen *et al.* (Brenneisen *et al.*, 1996) foram avaliadas as concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC após a administração de 2,5 a 5 mg de Δ^9 -THC, tendo as C_{\max} variado entre 1,1 e 4,1 ng/mL e sido atingidas entre 2 e 8 horas, respetivamente.

3.5.2 Distribuição

A distribuição tecidual de Δ^9 -THC e dos seus metabolitos ocorre em função das suas propriedades físico-químicas, sem nenhum processo de transporte específico ou barreiras que afetem a sua concentração nos tecidos (Grotenhermen, 2003).

Cerca de 90% do Δ^9 -THC no sangue encontra-se no plasma e os restantes 10% nos glóbulos vermelhos. Entre 95 a 99% do Δ^9 -THC plasmático encontra-se ligado a proteínas plasmáticas, principalmente lipoproteínas mas também albumina (Grotenhermen, 2003).

Os canabinoides distribuem-se rapidamente nos órgãos altamente perfundidos (por exemplo, pulmão, coração, cérebro, fígado), resultando numa diminuição rápida da sua concentração plasmática (Lucas *et al.*, 2018). Apenas cerca de 1% do Δ^9 -THC administrado por via intravenosa é encontrado no cérebro no pico do efeito psicoativo. Esta concentração relativamente baixa no cérebro é provavelmente devido à alta perfusão no cérebro. A entrada do metabolito 11-OH-THC no cérebro parece ocorrer mais rapidamente e extensamente que para o composto pai. Assim, pode-se esperar que o 11-OH-THC contribua significativamente para o conjunto dos efeitos centrais do Δ^9 -THC, especialmente com o uso oral (Grotenhermen, 2003).

Posteriormente, ocorre o equilíbrio em tecidos menos perfundidos. A distribuição pode ser afetada pelo volume e composição corporal e por patologias que influenciem a permeabilidade das barreiras sangue-tecido. Com a exposição continuada, o Δ^9 -THC concentra-se no tecido adiposo e pode ficar aí retido por longos períodos (Johansson *et al.*, 1989). Com efeito, devido à sua elevada lipofilia, que resulta numa extensa acumulação e libertação prolongada do tecido adiposo, bem como à recirculação entero-hepática, os canabinoides permanecem no plasma por longos períodos de abstinência em fumadores crónicos diários (Dinis-Oliveira, 2016). De facto, o volume de distribuição (V_d) do Δ^9 -THC é elevado, aproximadamente 10 L/Kg, apesar de estar extensivamente

ligado a proteínas plasmáticas, como já referido. Mais recentemente, o Vd do Δ^9 -THC no estado estacionário foi determinado em 3,4 L/Kg (Grotenhermen, 2003). No estudo realizado por Bergamaschi *et al.* (Bergamaschi *et al.*, 2013) foi possível detetar Δ^9 -THC livre durante 30 dias, 11-OH-THC livre durante 3 dias e 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol (THC-COOH) por pelo menos 33 dias no plasma de um fumador crónico diário durante a abstinência. Com base nestes resultados, foi sugerida a formação de conjugados de ácidos gordos de cadeia longa com o Δ^9 -THC e 11-OH-THC como forma de armazenamento nos tecidos (Grotenhermen, 2003).

O Δ^9 -THC atravessa rapidamente a placenta em animais e no homem. As concentrações de Δ^9 -THC no sangue fetal aproximam-se das concentrações no sangue materno, embora tenham sido encontradas concentrações plasmáticas fetais inferiores às concentrações maternas em várias espécies. Os metabolitos 11-OH-THC e THC-COOH atravessam a placenta de forma menos eficiente do que o Δ^9 -THC. Após administração oral, as concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC no feto são cerca de um décimo da concentração plasmática materna, enquanto que a concentração fetal é cerca de um terço da concentração plasmática materna quando o Δ^9 -THC é administrado por via intravenosa ou inalado. Assim, o uso oral pode ter menos efeitos sobre o feto quando comparado com a inalação (Grotenhermen, 2003). Além disso, foi demonstrado que o Δ^9 -THC é excretado no leite materno humano, aumentando a preocupação quanto à toxicidade no cérebro em desenvolvimento (Lucas *et al.*, 2018).

3.5.3 Metabolismo

O metabolismo do Δ^9 -THC é predominantemente hepático, catalisado pelas isoenzimas microsossomais do sistema citocromo P450 (CYP) (Grotenhermen, 2003). As isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 são responsáveis pelo metabolismo do Δ^9 -THC no fígado (Lucas *et al.*, 2018). No entanto, o metabolismo também ocorre em tecidos extra-hepáticos que expressam este sistema enzimático, incluindo intestino delgado, coração, pulmões e cérebro (Huestis, 2007). Foram já identificados mais de 100 metabolitos do Δ^9 -THC que incluem na sua maioria compostos monohidroxilados, mas também di- e tri-hidroxilados, cetonas, aldeídos e ácidos carboxílicos (Grotenhermen, 2003; Gouille *et al.*, 2008). As reações de oxidação da fase I do Δ^9 -THC incluem hidroxilações (alifáticas ou aromáticas), oxidação de álcoois em cetonas e ácidos, β -oxidação e degradação da cadeia pentilo lateral (Huestis, 2007). A hidroxilação de Δ^9 -THC em C₁₁ leva à formação do metabolito equipotente 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) (Grotenhermen,

2003). A concentração máxima de 11-OH-THC é atingida em apenas 13 minutos após o início da inalação (Huestis, 2007).

A oxidação do 11-OH-THC (metabolito psicoativo) origina o metabolito inativo THC-COOH (Huestis, 2007). As concentrações de THC-COOH aumentam gradualmente e são superiores às de Δ^9 -THC 30 a 45 minutos após fumar canábis. Após 1 hora da ingestão de uma dose oral única de Marinol® (10 mg de THC) as concentrações plasmáticas de THC-COOH são superiores às concentrações de THC e 11-OH-THC. Ao contrário da inalação, as concentrações de Δ^9 -THC e 11-OH-THC são semelhantes quando o Δ^9 -THC é ingerido (Huestis, 2007).

As reações de fase II envolvem a conjugação do THC-COOH com o ácido glucurónico para formar o 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol glucuronídeo (THC-COOHgluc) e, menos frequentemente, com sulfonatos, glutatona, aminoácidos e ácidos gordos através do grupo 11-COOH (Grotenhermen, 2003; Lucas *et al.*, 2018). A adição do grupo glucuronídeo melhora a hidrossolubilidade, facilitando a excreção, mas a depuração renal desses metabolitos polares é baixo devida à extensa ligação às proteínas (Dinis-Oliveira, 2016). Não foram encontradas diferenças significativas no metabolismo entre homens e mulheres (Huestis, 2007).

O CBD também é metabolizado hepaticamente, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, adicionalmente, pelas CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 (Zendulka *et al.*, 2016). O CBD é hidroxilado a 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD), o qual é posteriormente oxidado com formação do ácido carboxílico correspondente (Gaston e Friedman, 2017).

3.5.4 Excreção

Cerca de 80 a 90% de Δ^9 -THC é eliminado em 5 dias, principalmente na forma de metabolitos hidroxilados e carboxilados (Huestis, 2007). Cerca de 5% dos metabolitos ácidos são eliminados inalterados, 20-35% são eliminados na urina e entre 65-80% são excretados nas fezes (Gouille *et al.*, 2008). Vários metabolitos ácidos são encontrados na urina, muitos dos quais conjugados com o ácido glucurónico. O metabolito urinário principal é o THC-COOHgluc, mas a sua forma livre (THC-COOH) também é excretada na urina (Kelly e Jones, 1992). O metabolito 11-OH-THC predomina nas fezes (Huestis, 2005).

A eliminação do CBD é semelhante à do Δ^9 -THC. Cerca de 16% dos seus metabolitos são eliminados por via urinária em 72 horas, no entanto, a maior parte do CBD é eliminado nas fezes inalterado (Grotenhermen, 2003).

3.6 Farmacodinâmica

3.6.1 Sistema endocanabinoide

No final dos anos 80 do século passado, William Devane e Allyn Howlett postularam pela primeira vez a existência de recetores canabinoides, ao demonstrar que análogos sintéticos do Δ^9 -THC eram capazes de se ligar a locais específicos nas membranas cerebrais, inibindo a enzima adenilciclase através de um mecanismo mediado pela proteína G (Devane *et al.*, 1988). A hipótese foi posteriormente corroborada pela identificação dos locais de ligação a canabinoides no cérebro de ratos (Herkenham *et al.*, 1990) e pela clonagem do primeiro recetor canabinoide, designado CB₁ (Matsuda *et al.*, 1990). Alguns anos mais tarde, um segundo recetor canabinoide acoplado à proteína G foi clonado a partir de uma linha celular promielocítica e denominado CB₂ (Munro *et al.*, 1993).

Os recetores CB₁ parecem mediar a maioria, senão todos, os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC e dos seus derivados (Mackie, 2006; Di Marzo, 2018). Os recetores CB₁ são os recetores acoplados à proteína G mais abundantes no sistema SNC e são particularmente expressos nos neurónios dos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, neocórtex e hipotálamo e córtex límbico, distribuição que corresponde aos efeitos comportamentais mais proeminentes da canábis sobre as funções associadas a estas áreas do cérebro (Mackie, 2006). Com efeito, estas regiões cerebrais estão envolvidas na atividade motora (gânglios da base), coordenação (cerebelo), memória de curto prazo (hipocampo), função cognitiva/executiva (neocórtex), apetite (hipotálamo) e sedação (córtex límbico) (Sachs *et al.*, 2015). A presença de recetores CB₁ nas regiões associadas ao sistema de recompensa (núcleo *accumbens*, do estriado ventral) é consistente com o papel que os canabinoides desempenham na neurobiologia da recompensa (levando a comportamentos aditivos, de recompensa e procura de prazer) (Martin, 2007). Densidades significativas são também encontradas em certas áreas do tronco cerebral, mas não nas áreas dos centros respiratórios medulares (Robson, 2014), o que poderá explicar a baixa toxicidade e, como tal, o reduzido potencial para sobredosagem (Dinis-Oliveira, 2014). Finalmente, o recetor CB₁ também é encontrado em menor densidade numa variedade de tecidos periféricos e

células, como tecido cardiovascular, trato gastrointestinal, fígado, sistema reprodutivo, músculos, ossos e pele (Le Boisselier *et al.*, 2017).

Os recetores CB₂ estão presentes principalmente em células do sistema imunológico, nomeadamente nos leucócitos, baço e amígdalas, medula óssea, timo, linfócitos B e T, monócitos, células NK e mastócitos (Grotenhermen, 2003; Pertwee, 2005). Como tal, os recetores CB₂ estão implicados na inibição da libertação das citoquinas e na migração de neutrófilos e macrófagos contribuindo para a diminuição do processo inflamatório e na modulação da dor neuropática (Vuckovic *et al.*, 2018). No entanto, os recetores CB₂ foram também descritos no SNC, nomeadamente nas células de microglia (Pertwee, 2005), pelo que se iniciaram estudos sobre o potencial dos fitocanabinoides no tratamento da doença de Alzheimer (Borgelt *et al.*, 2013), o qual ainda não foi confirmado (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018). Os recetores CB₂ também são encontrados no tecido uterino, pulmonar e ósseo (osteoclastos, osteoblastos, osteócitos). As mutações ou polimorfismos do CB₂ estão associados à osteoporose em populações humanas e estudos em ratinhos *knock-out* CB₂ demonstraram perda óssea trabecular acelerada associada à idade (Russo e Marcu, 2017).

Embora a evidência da existência de recetores canabinoides e o entendimento das suas vias de sinalização tenham sido suficientes para estabelecer a sua relevância biológica, a identificação dos seus ligandos naturais (endógenos) foi essencial para a sua relevância funcional (Martin, 2007). Atualmente, foram já identificados cerca de 200 endocanabinoides; contudo, a araquidoniletanolamida (anandamida) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) são os mais relevantes (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016; Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018).

A anandamida (AEA) e o 2-AG ligam-se aos recetores CB₁ e CB₂ com diferentes afinidades. A anandamida é um agonista parcial do recetor CB₁ e CB₂ (Joshi e Onaivi, 2019), tendo elevada afinidade para o recetor CB₁ e baixa afinidade para o recetor CB₂ (Di Marzo e De Petrocellis, 2012). Pelo contrário, o 2-AG é um agonista total do recetor CB₁ e CB₂, embora tenha afinidade baixa a moderada. No entanto, como o seu nível no cérebro é mais abundante do que o da anandamida, pensa-se que seja o principal ligando endógeno dos recetores canabinoides no SNC (Di Marzo e De Petrocellis, 2012).

Os endocanabinoides são moléculas lipídicas derivadas do ácido araquidónico (AA). É amplamente aceite que os endocanabinoides são produzidos a partir de precursores

lipídicos da membrana sob estímulos fisiológicos ou patológicos (Maccarrone *et al.*, 2015). A biossíntese (Figura 1) ocorre nos neurónios pós-sinápticos após a entrada de cálcio e subsequente ativação das enzimas responsáveis pela sua síntese. O metabolismo da AEA e do 2-AG ocorre por vias distintas (Rahman *et al.*, 2014). De uma maneira geral, a AEA é sintetizada a partir de precursores de fosfolípidos da membrana principalmente pela ação sequencial da N-aciltransferase e da fosfolipase D específica da N-acilfosfatidiletanolaminas. Por outro lado, duas lipases de diacilglicerol (DAGL α/β) são responsáveis pela síntese de 2-AG. Uma vez sintetizados, a anandamida e o 2-AG ligam-se ao transportador membranar dos endocanabinoides ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinoides localizados nos terminais pré-sinápticos. O seu efeito é rápido devido à imediata recaptação e degradação enzimática intracelular após a sua ação, principalmente por hidrólise da anandamida pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH), que faz a clivagem da anandamida em AA e etanolamina (ETA) na membrana pós-sináptica (Iannotti *et al.*, 2016). No caso do 2-AG, a lipase monoacilglicerol (MAGL) é a principal responsável pela sua hidrólise em AA e glicerol na membrana pré-sináptica (Iannotti *et al.*, 2016). Em alternativa às vias hidrolíticas, a anandamida e o 2-AG podem ser oxidados pela enzima ciclooxigenase-2, lipoxigenases ou sistema citocromo P450 (Rahman *et al.*, 2014).

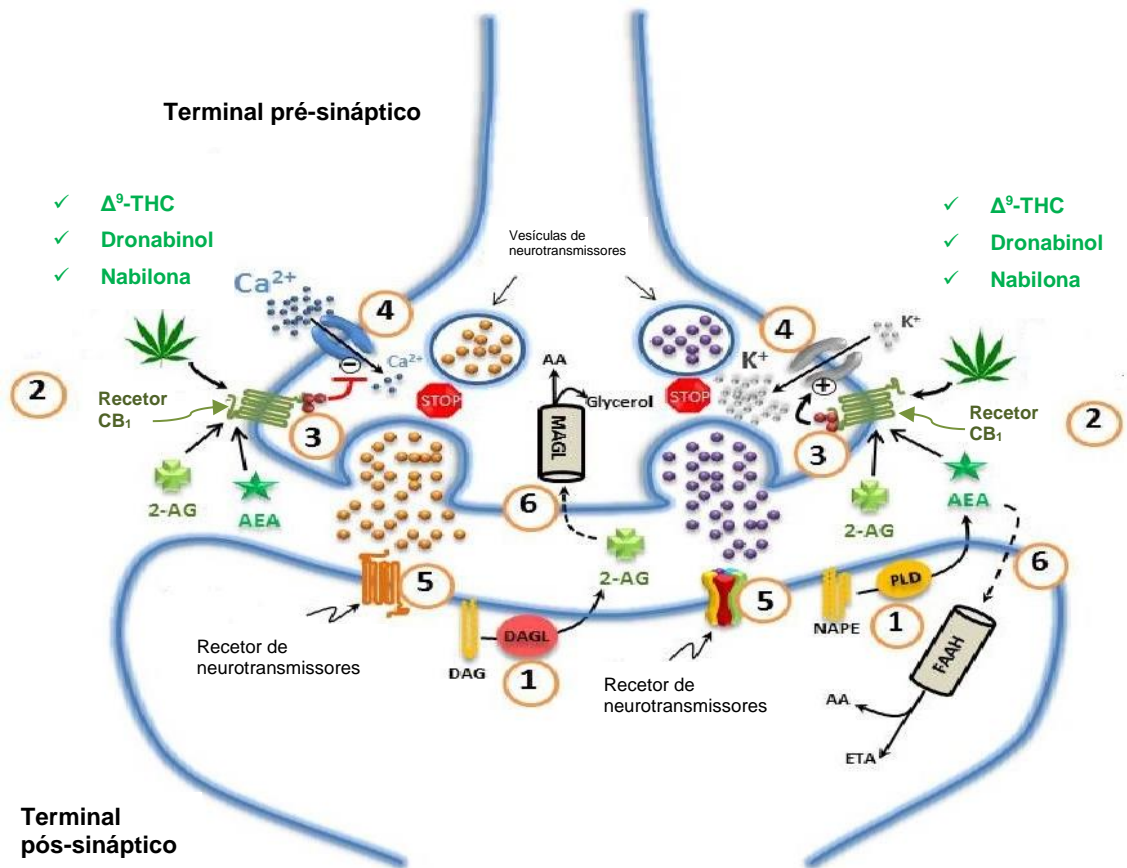


Figura 1 - O sistema endocanabinoide: biossíntese e mecanismo de ação. (1) Os endocanabinoides são sintetizados sob estímulo (por exemplo, em resposta a um potencial de ação nos neurónios) nos terminais pós-sinápticos: a anandamida (AEA) é produzida a partir da hidrólise do lípido da membrana N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE) mediada por uma fosfolipase-D (PLD); o 2-araquidilglicerol (2-AG) é sintetizado a partir da hidrólise do diacilglicerol da membrana mediada pela lipase de diacilglicerol (DAGL); (2) a AEA e o 2-AG difundem-se de forma retrógrada em direção aos terminais pré-sinápticos e, da mesma forma que os canabinoides exógenos como o Δ⁹-THC, o dronabinol e a nabilona, ligam-se e ativam os recetores CB₁ acoplados à proteína G; (3) a ligação de agonistas fitocanabinoides e endocanabinoides aos recetores CB₁ ativa a sinalização da proteína G_{i/o} que, por exemplo, inibe a adenilciclase, diminuindo assim a formação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e a atividade da proteína cinase A; (4) a ativação do recetor CB₁ também resulta na abertura de canais de K⁺ dependentes da proteína G_{i/o} (representados com "+") causando uma hiperpolarização dos terminais pré-sinápticos, e o fecho dos canais de Ca²⁺ (representado com "-"), impedindo a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios armazenados (por exemplo, glutamato e GABA) que (5) uma vez libertados, se difundem e se ligam aos recetores pós-sinápticos; (6) a AEA e o 2-AG são novamente captados nos terminais nervosos pós ou pré-sinápticos.

(possivelmente através da ação de um transportador especializado representado por uma linha “tracejada”) onde são respetivamente catabolizados pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH) ou lipase monoacilglicerol (MAGL) para produzir ácido araquidónico (AA) e etanolamina (ETA), ou AA e glicerol. Adaptado de (Canada, 2018).

O conjunto dos recetores canabinoides (CB₁ e CB₂), juntamente com os seus ligandos endógenos (endocannabinoides) e as respetivas enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação constituem o sistema endocanabinoide endógeno (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018), cuja descoberta foi rapidamente associada a uma diversidade de funções fisiológicas muito além do que poderia ser previsto com base nas ações farmacológicas do Δ^9 -THC (Di Marzo, 2018). De facto, este sistema está amplamente distribuído no organismo e é responsável pela regulação de várias funções fisiológicas tais como no balanço energético, estimulação do apetite, pressão arterial, alívio da dor, embriogénese, controlo de náuseas e vómitos, memória, aprendizagem e resposta imune, entre outros, bem como em condições patológicas onde exerce um papel protetor no desenvolvimento de certos distúrbios (Mechoulam e Parker, 2013; Maccarrone *et al.*, 2015; Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018). Em concordância, foi proposto que alterações nos níveis de endocannabinoides podem estar relacionadas com doenças neurológicas como a doença de Parkinson, doença de Huntington ou esclerose múltipla, bem como anorexia e síndrome do cólon irritável. As alterações no sistema endocanabinoide foram ainda associadas ao cancro, afetando o crescimento, migração e invasão de certos tumores (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018).

3.6.2 Mecanismo de ação farmacológica

Os recetores CB₁ e CB₂ são membros da superfamília dos recetores acoplados à proteína G, constituída por sete α -hélices que atravessam a membrana celular (domínios transmembranares), expondo o terminal amina no meio extracelular, e o terminal carboxilo no meio intracelular, o qual possui a função de propagar o sinal de ativação que se inicia no domínio extracelular do recetor (Howlett, 2005).

Os recetores canabinoides são recetores acoplados à proteína G, mais especificamente proteínas G_{i/o}: a proteína G_i uma vez ativada resulta na inibição da adenilciclase, com consequente diminuição da formação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) intracelular, e correspondente diminuição da atividade da proteína cinase A; há inibição do influxo de Ca²⁺ através dos diversos canais de cálcio e estimulação dos canais

retificadores da entrada de K^+ , bem como a ativação de proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK), como via de sinalização para regular os fatores de transcrição nuclear (Howlett, 2005; Vuckovic *et al.*, 2018).

A ativação do recetor CB_1 (Figura 1) resulta na ativação de canais de potássio retificadores da entrada de potássio, que diminui o impulso nos neurónios pré-sinápticos; quando um canal de potássio é aberto, a força resultante (gradiente elétrico e de concentração) resulta num efluxo de potássio e na perda de cargas positivas da célula tornando a célula menos excitável (hiperpolarizada). Igualmente, há inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando numa diminuição da excitabilidade pré-sináptica e na diminuição da libertação de neurotransmissores (Vuckovic *et al.*, 2018).

No caso do recetor CB_2 , a sua ativação inibe a atividade da adenilciclase e estimula a atividade da MAPK, mas sem efeitos na modulação dos canais iónicos (Russo e Marcu, 2017).

No entanto, os fitocanabinoides apresentam diferentes afinidades pelos recetores CB_1 e CB_2 (Morales *et al.*, 2017).

O Δ^9 -THC é um agonista parcial dos recetores CB_1 e CB_2 (Pertwee, 2005). Como agonista parcial, apresenta uma perfil agonista-antagonista misto, dependendo do tipo de célula, da expressão dos recetores e da presença de endocanabinoides ou outros agonistas totais (Bolognini *et al.*, 2012). O Δ^9 -THC interage com outros recetores acoplados à proteína G, nomeadamente o GPR18, sendo um potente agonista deste recetor (McHugh *et al.*, 2014). O Δ^9 -THC também foi proposto como um antagonista do recetor da serotonina $5HT_{3A}$ (Shi *et al.*, 2012) e um modulador alostérico dos recetores opioides (Kathmann *et al.*, 2006).

Estudos *in vitro* demonstraram que o CBD apresenta efeitos antagonistas fracos do CB_1 e CB_2 na presença de Δ^9 -THC (Thomas *et al.*, 2007), o que pode explicar alguns dos efeitos *in vivo* do CBD. Efetivamente, quando administrado juntamente com o Δ^9 -THC, parece modular alguns de seus efeitos indesejáveis em contexto medicinal, como euforia, taquicardia e défices cognitivos, comprometimento da memória e sintomas psicóticos (Robson, 2014).

O CBD está também envolvido na modulação de diferentes recetores fora do sistema endocanabinóide. Este fitocanabinoide não psicoativo atua como um antagonista do

recetor GPR55 (Morales *et al.*, 2016) e do recetor GPR18 (McHugh *et al.*, 2014). Também os recetores de serotonina têm sido implicados nos efeitos terapêuticos do CBD. Diferentes estudos revelaram que este fitocanabinoide atua como agonista total do 5HT_{1A}, agonista parcial fraco do 5HT_{2A} e um antagonista não competitivo do 5HT_{3A} (Rock *et al.*, 2012). A capacidade do CBD ativar os recetores de adenosina A_{1A} também foi proposta (Gonca e Darici, 2015). A atividade do CBD nestes recetores pode mediar os seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores.

3.7 Indicações terapêuticas

Nas últimas duas décadas, houve um interesse crescente no potencial terapêutico da canábis e dos fitocanabinoides isolados, principalmente do Δ^9 -THC e do CBD. Nesse sentido, diversos estudos clínicos com medicamentos à base de canábis têm vindo a ser realizados.

O primeiro estudo controlado randomizado usando um medicamento à base de canábis foi realizado em 1975 para investigar os efeitos do Δ^9 -THC nas náuseas e vômitos associados à quimioterapia. Desde então, foram conduzidos mais de 140 ensaios clínicos controlados usando canabinoides isolados ou preparações de canábis, administrados por via oral ou inalados, para avaliar o seu potencial no tratamento de um grande número de distúrbios e sintomas (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016). Os resultados levaram à aprovação de medicamentos à base de canábis, nomeadamente o dronabinol (Marinol®), canabinoide sintético do Δ^9 -THC, a nabilona (Cesamet®), análogo sintético do Δ^9 -THC, e o extrato de canábis (nabiximóis) comercializado como Sativex® (CBD: THC), bem como preparações de canábis (“canábis medicinal”) em vários países. No entanto, as evidências atuais têm limitado a sua utilização terapêutica ao tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, à anorexia associada à síndrome de imunodeficiência adquirida, à dor neuropática e da espasticidade associada à esclerose múltipla (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018).

Além disso, há também algumas evidências que sugerem o potencial terapêutico de medicamentos à base de canábis noutras indicações, incluindo a síndrome de Gilles de la Tourette, lesão medular, doença de Crohn, síndrome do cólon irritável e glaucoma. Alguns estudos não controlados reportam ainda efeitos benéficos no tratamento, por exemplo, de stress pós-traumático, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, e enxaqueca (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016).

Estudos em ratos e em humanos demonstraram que o CBD possui a capacidade única de anular alguns efeitos adversos da canábis, nomeadamente ansiedade, taquicardia, fome e sedação (Russo, 2011; Russo e Marcu, 2017). Com efeito, o CBD é incluído numa proporção específica de 1:1 na preparação de extratos de *cannabis* Sativex®, a qual foi estudada em numerosos ensaios clínicos controlados (Russo e Marcu, 2017).

Além disso, estudos realizados *in vitro* e em modelos animais demonstraram que o CBD possui propriedades ansiolíticas, antieméticas, antirreumáticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Burstein, 2015). Dados preliminares em modelos pré-clínicos sugerem efeitos promissores no tratamento de transtornos de ansiedade, esquizofrenia, distonia e algumas formas de epilepsia (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016). Os estudos clínicos realizados posteriormente permitiram a aprovação pela FDA, em 2018, do Epidiolex® (substância ativa - CBD) para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet em pacientes com 2 anos de idade ou mais, constituindo uma nova alternativa aos tratamentos convencionais, particularmente no tratamento da epilepsia refratária (Fraguas-Sanchez e Torres-Suarez, 2018).

Curiosamente, o CBD também apresenta propriedades antifúngicas e antibacterianas, destacando-se a sua atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Appendino *et al.*, 2008).

No nosso país, o INFARMED definiu recentemente as indicações terapêuticas relativas às preparações e substâncias à base da planta de canábis, para fins medicinais (listadas pela Deliberação n.º 11/CD/2019, conforme definido pela Lei n.º 33/2018, de 18 de julho) que incluem: a) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; d) Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou após herpes zoster); e) Síndrome de Gilles de la Tourette; f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut e g) Glaucoma resistente à terapêutica (INFARMED, 2019).

No contexto deste trabalho, apenas dois medicamentos são abrangidos, o Sativex® e o Epidiolex®, dado serem os únicos medicamentos com conteúdo padronizados do(s) constituinte(s) ativo(s) fitocanabinoides, ou seja, à base de extratos vegetais de *Cannabis*. O Sativex® está aprovado em Portugal e em vários países como terapia adjuvante para melhorar os sintomas relacionados com a espasticidade moderada a grave em doentes com esclerose múltipla não responsivos a outros tratamentos. Salienta-se, no entanto, a inclusão da dor oncológica nas indicações do Sativex® no Canadá. O Epidiolex® encontra-se na lista de medicamentos sob avaliação da EMA (EMCDDA, 2018c).

3.8 Efeitos adversos

A avaliação da segurança dos canabinoides, tanto em termos médicos quanto recreativos, é uma questão complexa, influenciada por diversos fatores que incluem: i) diferentes vias de administração, ii) diferentes formas de consumo (por exemplo, marijuana, haxixe, óleo de haxixe, extrato de canábis), iii) diferentes dosagens, e iv) potência variável dentro das plantas de *C. sativa* (Sachs *et al.*, 2015).

A canábis apresenta um perfil de segurança superior quando comparado a muitos medicamentos e drogas. A dose de Δ^9 -THC fatal observada em roedores é extremamente elevada e a dose equivalente em humanos, extrapolada a partir de estudos em animais, está compreendida entre 15 e 70 g (Gable, 2004; Lachenmeier e Rehm, 2015), quantidade muito superior àquela que um consumidor habitual consumiria num dia. Não foram reportadas mortes por sobredosagem aguda com fitocanabinoides (MacCallum e Russo, 2018), o que é consistente com a ausência de recetores canabinoides nas áreas do tronco cerebral que controlam a respiração (WHO, 2016), como já referido. Também os efeitos adversos a curto prazo reportados em ensaios clínicos controlados, são, em geral, semelhantes aos de outros medicamentos comumente usados e incluem sintomas como tonturas, boca seca, desorientação, náusea, euforia, confusão e sonolência. Os efeitos adversos graves são raros e incluem confusão, alucinação, paranoia e sintomas de psicose (Whiting *et al.*, 2015).

Em termos coloquiais, estes derivados são geralmente designados “drogas leves”, baseado na presunção de que estas drogas não são tão perigosas, tendo efeitos menos potentes, mais controláveis e sendo menos suscetíveis de adição e dependência em comparação com as “drogas duras” (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

3.8.1 Doenças respiratórias

O consumo prolongado de canábis está associado ao desenvolvimento de bronquite crónica (Hall, 2018). Há também evidências de que uso crónico resulta num risco aumentado de enfisema, inflamação respiratória crónica e comprometimento da função respiratória (Sachs *et al.*, 2015).

Os potenciais riscos respiratórios surgem principalmente quando a canábis é fumada uma vez que contém várias das substâncias cancerígenas encontradas no fumo do tabaco, o que significa que se o consumo de canábis ocorrer por via oral não haverá risco de doenças do foro respiratório. O uso de vaporizadores, que se tem vulgarizado em alguns países, provavelmente também reduzem esses riscos, mas são ainda necessários estudos adicionais para esclarecer esta questão (Hall, 2018).

3.8.2 Desempenho cognitivo e comportamento

O uso da canábis a longo prazo para fins recreativos foi associado a uma menor função cognitiva, especificamente memória, atenção, tomada de decisão e planeamento. Esse risco pode ser uma preocupação para os pacientes que usam canabinoides a longo prazo e desejam desempenhar atividades nas quais o desempenho cognitivo diminuído pode ser um problema (Hall, 2018).

A intoxicação aguda por Δ^9 -THC prejudica a aprendizagem e a memória, e afeta negativamente o desempenho cognitivo e as funções psicomotoras, reduzindo a capacidade de condução e utilização de máquinas (Grotenhermen, 2003).

3.8.3 Distúrbios psiquiátricos

O uso regular a longo prazo de canábis está associado ao desenvolvimento de depressão, ansiedade, mania e hipomania em indivíduos com transtorno bipolar, pensamentos suicidas, ansiedade social e sintomas de perturbação pós-traumática do stress (Degenhardt *et al.*, 2003; Hall, 2018).

Indivíduos com história pessoal ou familiar de psicose devem evitar o uso de canábis em qualquer situação (Degenhardt e Hall, 2006; Hall, 2018).

3.8.4 Risco cardiovascular

Os efeitos cardiovasculares agudos são dose-dependentes e incluem taquicardia, aumento do ritmo cardíaco, vasodilatação sistémica e aumento da pressão arterial (Sachs *et al.*,

2015). Estudos recentes sugerem que o uso de canábis a curto e a longo prazo aumenta o risco de enfarte agudo do miocárdio (Franz e Frishman, 2016) e de acidente vascular cerebral (Hall, 2018).

3.8.5 Cancro

O risco de cancro resultante do consumo de canábis permanece incerto devido à falta de consistência nos resultados de estudos epidemiológicos (Hashibe *et al.*, 2006; Aldington *et al.*, 2008). Algumas evidências sugerem que o uso a longo prazo de canábis para fins recreativos pode estar associado a um risco aumentado de cancro de testículo, próstata e ovário (Hall, 2018). No entanto, essas associações são mais pertinentes no caso do consumo recreativo e, provavelmente, serão um problema menor aquando do uso oral de cápsulas ou óleos de canábis medicinal (Hall, 2018).

3.8.6 Dependência e adição

A dependência psicológica ou adição é “(...) a sensação que impele ou motiva de forma compulsiva à obtenção e ao consumo da ‘droga’ para manter determinado nível de atividade, euforia ou de bem-estar, mesmo em face das consequências negativas. Com o passar do tempo o consumo torna-se compulsivo.(...)” (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Considerada uma doença neuropsiquiátrica, pode existir sem que se manifeste dependência, e está mais diretamente relacionada com xenobióticos que provocam intenso prazer (euforia, felicidade), isto é, sentimento de recompensa (Veenhoven, 2003). Apesar de algumas discussões controversas sobre a dependência da canábis, as evidências indicam claramente que o seu uso prolongado pode levar à adição (Volkow *et al.*, 2014). De facto, cerca de 10% dos indivíduos que experimentaram canábis vão tornar-se viciados; o número aumenta para 16-17% nos indivíduos que iniciam o consumo na adolescência e para 25 a 50% nos indivíduos que usam canábis diariamente. O risco de adição parece diminuir como o aumento da idade, pelo que raramente se torna um vício após os 25 anos (Sachs *et al.*, 2015).

Em geral, todas as drogas aditivas ativam o sistema mesolímbico dopaminérgico (Dinis-Oliveira, 2014). O sistema límbico ou de recompensa da dopamina contém recetores CB₁ e CB₂ e desta forma os fitocanabinoides, ligam-se a recetores acoplados a proteínas G_{i/o} conduzindo à inibição de neurónios por hiperpolarização pós-sináptica e regulação pré-sináptica da libertação de neurotransmissores onde, na área tegmental ventral (VTA), atuam preferencialmente, nos neurónios produtores de GABA que funcionam localmente

como interneurónios inibitórios e que, ao serem inibidos, promovem a desinibição dos neurónios dopaminérgicos da VTA, com conseqüente libertação de dopamina, um efeito que provavelmente explica os efeitos eufóricos da canábis (WHO, 2016).

O Δ^9 -THC produz uma libertação menor de dopamina do que a cocaína ou as metanfetaminas, mas a libertação de dopamina acontece mais rapidamente com a canábis porque ela é geralmente fumada (WHO, 2016).

A dependência física ou dependência corresponde à adaptação fisiológica ao consumo habitual da ‘droga’ (mesmo com intenção terapêutica) e está relacionada com fenómenos de tolerância e síndrome de abstinência (Dinis-Oliveira, 2014). Em relação à canábis há, efetivamente, o reconhecimento de uma síndrome de abstinência genuína com sintomas que incluem irritabilidade, dificuldades em dormir, disforia e ansiedade, o que dificulta a cessação e contribui para a recaída (Gorelick *et al.*, 2012).

O uso de canábis por adolescentes é particularmente problemático. O aumento da vulnerabilidade a efeitos adversos a longo prazo está provavelmente relacionado com o facto do cérebro, incluindo o sistema endocanabinoide, passar por um desenvolvimento ativo na adolescência (Mechoulam e Parker, 2013). De facto, o uso precoce e regular de canábis conduz a um risco aumentado de dependência que, por sua vez antecipa um aumento do risco de uso de outras drogas ilícitas (Hall e Degenhardt, 2007). Com efeito, comparado com pessoas que começaram a usar canábis na idade adulta, aquelas que começam na adolescência são aproximadamente 2 a 4 vezes mais propensas a apresentar sintomas de dependência num intervalo até 2 anos após o primeiro uso (Chen *et al.*, 2009).

IV. FITOCANABINOIDES EM TOXICOLOGIA CLÍNICA E FORENSE

4.1 Importância dos fitocanabinoides em contexto clínico

A Toxicologia Clínica tem como objetivo o diagnóstico e tratamento de intoxicações causadas quer por agentes terapêuticos quer por agentes usados com intenção não-terapêutica como, por exemplo, álcool, drogas de abuso e químicos industriais (Payne-James, 2004).

Num estudo realizado em 2017, envolvendo 26 hospitais em 18 países europeus, foram registados 7267 casos de urgência, sendo que a canábis foi a terceira substância envolvida nos casos de intoxicações agudas, depois da cocaína e da heroína (EMCDDA, 2019). Também nos Estados Unidos, à medida que mais estados legalizam a canábis tanto para fins medicinais como recreacionais, os serviços de emergência têm admitido um número crescente de pacientes apresentando sintomas associados ao uso de canábis (Williams *et al.*, 2018). Ainda que a intoxicação por canabinoides ocorra com maior frequência por inalação, o uso excessivo e abuso de produtos comestíveis de canábis pode levar a uma intoxicação acidental, devido ao facto dos efeitos do consumo oral serem menos previsíveis, com um início de efeito mais lento mas mais prolongado (Blohm *et al.*, 2019). As intoxicações acidentais ocorrem com maior frequência na população pediátrica (Patel e Marwaha, 2019) devido ao comportamento exploratório e à ingestão de algo que habitualmente poderia parecer um produto alimentar normal. Como já referido, a legalização da canábis aumentou a disponibilidade comercial de novos produtos, incluindo produtos de panificação, vários doces e óleos (Kelly e Nappe, 2019).

O diagnóstico da intoxicação por canabinoides é clínico, sendo estabelecido através da história do paciente e do exame físico (Kelly e Nappe, 2019). Neste contexto, a determinação dos canabinoides ou dos seus metabolitos em diferentes matrizes biológicas constitui uma importante ferramenta clínica, útil na avaliação objetiva do seu uso e na tomada das decisões clínicas (SICAD, 2017).

Em muitos hospitais, o rastreio toxicológico de drogas de abuso e drogas terapêuticas no sangue ou na urina é realizado em laboratórios centrais. O rastreio toxicológico em laboratórios centrais pode ser bastante moroso e dispendioso, dependendo das técnicas laboratoriais e do pessoal formado. Além disso, problemas de transporte e procedimentos laboratoriais podem atrasar o início do tratamento do paciente. Um teste no local fiável para a triagem de pacientes consumidores de drogas, com um protocolo de teste fácil e

resultado rápido, é o que se pretende em contexto de urgência (Lager *et al.*, 2018). Vários dispositivos de teste no local (testes *point of care*) para rastreio de drogas estão comercialmente disponíveis (Melanson, 2009). A urina é a matriz biológica mais utilizada para esse fim, embora tenham já sido aprovados dispositivos para rastreio de drogas no ar exalado e na saliva (SAMHSA, 2012).

Os testes de rastreio atualmente disponíveis são baseados em imunoensaios, ou seja, na interação entre antigénios (as moléculas-alvo) e anticorpos (utilizam enzimas, micropartículas ou compostos fluorescentes como marcadores) específicos para o analito (SAMHSA, 2012). A principal vantagem é a obtenção de resultados em poucos minutos (cerca de 10 minutos), que, em casos de urgência clínica, é particularmente relevante na orientação do procedimento clínico do doente intoxicado (SAMHSA, 2012).

Os testes de rastreio são testes qualitativos que indicam a presença ou ausência de uma substância ou do seu metabolito, mas também podem indicar a presença de uma reação cruzada, ou seja, de uma substância quimicamente semelhante. A reatividade cruzada ocorre quando um teste não consegue distinguir entre as substâncias que são testadas e as substâncias quimicamente similares. Assim, substâncias que não a droga a ser detetada podem também ter uma reação cruzada com o anticorpo e produzir um resultado falso-positivo. Os falsos positivos descritos para o THC-COOH incluem agentes anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da bomba de prótons e riboflavina (Kelly e Nappe, 2019).

Em exposições acidentais, e principalmente em crianças pequenas, o teste objetivo é particularmente útil para o diagnóstico, evitando recorrer a testes mais caros e/ou invasivos. O rastreio de canabinoides na urina deteta a presença do metabolito inativo THC-COOH, o qual é detetável entre 6 horas até 7 dias após consumo único, mas que pode ser detetado até 30 dias em consumidores regulares. O valor de referência (*cut-off*) do THC-COOH na urina é de 50 ng/mL (Kelly e Nappe, 2019).

As concentrações séricas de canabinoides podem ser determinadas se as amostras forem enviadas para o laboratório, mas tal informação não é útil no contexto clínico agudo. No entanto, os exames de sangue para deteção do Δ^9 -THC e dos seus metabolitos são úteis como testes de confirmação e para efeitos de justiça criminal ou médico-legal (como será referido em seguida), obtidos por técnicas de cromatografia gasosa ou líquida acopladas a espectrometria de massa em laboratórios de referência (Kelly e Nappe, 2019).

4.2 Importância dos fitocannabinoides em contexto forense

A Toxicologia Forense é uma área da toxicologia aplicada a propósitos legais, ou seja, tem como objetivo principal o esclarecimento de questões que surjam numa investigação criminal, presumivelmente relacionadas com intoxicações. Utiliza como ferramenta as análises toxicológicas, que são requisitadas com a finalidade de se identificar e quantificar substâncias tóxicas presentes nas amostras recolhidas, e, por último, relacioná-las com os seus efeitos tóxicos no organismo humano, a fim de serem estabelecidas as conclusões sob as quais recai a suspeita (Carvalho, 2016).

Existem principalmente 3 áreas de aplicação da Toxicologia Forense: a toxicologia *post mortem*, a toxicologia comportamental e o controlo de drogas de abuso (Wyman, 2012), que serão abordadas em seguida.

4.2.1 Toxicologia *post mortem*

A toxicologia *post mortem* é, em termos históricos, a área da Toxicologia Forense mais antiga (Dorta *et al.*, 2018). As análises *post mortem* são realizadas em investigações criminais que envolvem vítimas fatais nas quais há suspeita de que substâncias tóxicas possam ter contribuído ou causado a morte do indivíduo. Além dos casos em que há indícios do envolvimento de substâncias tóxicas, a investigação toxicológica *post mortem* em vítimas de homicídio, suicídio e mortes acidentais é importante, uma vez que em vários casos pode haver uma correlação entre o uso das referidas substâncias e as circunstâncias da morte.

No entanto, na área da Toxicologia *post mortem*, os cannabinoides não fazem parte do protocolo de rastreio de rotina, com exceção das investigações de mortes por acidente rodoviário, mortes consideradas acidentais ou quando existem evidências físicas ou testemunho ocular do possível envolvimento de canábis. Entre as razões que contribuem para que tal não aconteça estão a ideia generalizada da comunidade médico-legal de que a canábis “não mata” e, portanto, não deve fazer parte das pesquisas de rotina da causa de morte. Acrescem desafios interpretativos significativos e o conhecimento limitado do fenómeno de redistribuição *post mortem* (RPM) apresentado pelos diferentes cannabinoides (Lemos e Ingle, 2011).

Numa tentativa de demonstrar a relevância da inclusão dos cannabinoides nas análises de rotina *post mortem*, foi realizado um estudo envolvendo 30 casos *post mortem* nos quais

o teste de rastreio inicial apresentou um resultado positivo para canabinoides e posteriores análises de confirmação identificaram um ou mais dos três canabinoides comuns (Δ^9 -THC, 11-OH-THC e/ou THC-COOH) no sangue periférico, sangue cardíaco e/ou urina (Lemos e Ingle, 2011). Nos 10 casos considerados mortes acidentais, os canabinoides foram a única droga detetada em 3 deles (30%). Nos 10 casos considerados homicídios, as análises de sangue mostraram que os canabinoides foram a única droga detetada em 30% dos mesmos, enquanto as análises de urina mostraram que os canabinoides foram a única droga encontrada em 67% dos casos. Entre os 7 casos considerados como mortes naturais, os canabinoides foram a única droga detetada no sangue e na urina em 71% deles. Finalmente, nos 3 casos atribuídos a suicídio, os canabinoides foram a única droga encontrada na urina em 33% dos casos. Estes resultados sugerem claramente que os canabinoides devem ser incluídos em estudos de rotina de Toxicologia *post mortem* a fim de se apurar de forma mais completa e precisa as causas e circunstâncias de morte (Lemos e Ingle, 2011).

A necrocinética ou RPM é um fenómeno referente às alterações das concentrações dos xen(endo)bióticos que ocorrem nos tecidos *post-mortem*. Para drogas que apresentam RPM, a difusão ocorre a partir de tecidos no coração, pulmão e fígado, bem como do conteúdo gástrico, a favor do gradiente de concentração para o sangue no coração ou grandes vasos (veia cava, aorta, subclávia), dificultando a interpretação dos resultados (Remião e Bastos, 2015). As características da droga, nomeadamente a lipofilia (coeficiente de partilha octanol/água (P), expresso em Log P), carga, pKa (logaritmo negativo da constante de ionização de um ácido) e o volume de distribuição (Vd) influenciam o grau de RPM, bem como fatores do indivíduo, tais como a composição corporal, idade e estado nutricional. Outros fatores como a temperatura e grau de decomposição do corpo, intervalo de tempo desde a morte, posição do corpo e transporte do corpo podem igualmente afetar o grau de RPM (Holland *et al.*, 2011).

A maioria das drogas sujeitas à RPM são básicas ($pK_a > 7$) e altamente lipofílicas, com $\text{Log P} > 0,5$ e com um Vd aparente elevado. Para as drogas que sofram RPM, as amostras de sangue central (cardíaco) podem apresentar concentrações da droga 3 a 5 vezes superiores às determinadas em amostras de sangue periférico (femoral, ilíaco). A razão coração: femoral ou central: periférico (C:P) é um quantificador comum de RPM; quando a razão for substancialmente maior que a unidade, considera-se que a droga exhibe RPM (Holland *et al.*, 2011).

O Δ^9 -THC, com um pKa de 10,6 é um composto fenólico ácido, mas bastante lipofílico, com valores de Log P (5,648) e Vd (4-14 L/Kg) elevados e, como tal, seria expectável que apresentasse uma RPM considerável. No entanto, apesar da canábis ser a droga ilícita mais consumida e frequentemente encontrada em exames *post mortem*, atualmente não existem muitos dados acerca da redistribuição *post mortem* (RPM) do Δ^9 -THC em humanos. Os poucos estudos realizados sugerem que o Δ^9 -THC e os seus metabolitos 11-OH-THC e THCCOOH sofrem apenas uma RPM ligeira (Holland *et al.*, 2011; Lemos e Ingle, 2011), muito abaixo do esperado com base na natureza lipofílica e no alto Vd dos canabinoides.

Relativamente à canábis, e segundo os dados do EMCDDA, não se registaram mortes por *overdose*; apenas a Turquia comunicou um grande aumento no número de mortes relacionadas com o consumo de canabinoides sintéticos, de 137 casos em 2015 para 563 em 2017, sendo que estes estiveram presentes em 60% de todas as mortes por consumo de drogas registadas no país e, em mais de um quarto destes casos, também se detetou consumo de canábis (EMCDDA, 2019). No contexto nacional, para o ano de 2017, o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD) indicou 313 óbitos com resultados toxicológicos positivos para substâncias ilícitas dos 3326 casos em que foram solicitados exames toxicológicos ao Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forense, I.P. (INMLCF). No entanto, apenas foi possível obter informação sobre a causa de morte em 83% dos casos (259 óbitos). Desses, 38 óbitos (15%) foram considerados *overdoses* por drogas com base na causa de morte direta e etiologia médico-legal. À semelhança do contexto europeu, também não foram detetadas mortes por *overdose* associadas a canábis (SICAD, 2018). Relativamente às outras causas de morte com a presença de pelo menos uma substância ilícita ou seu metabolito (221 casos em 2017), estas foram predominantemente atribuídas a morte natural (83 casos) e a acidentes, incluindo acidentes de viação, trabalho e outros (72 casos), seguidas de suicídio (51 casos) e o homicídio (7 casos); oito dos casos foram atribuídos a causa indeterminada. Já nestas mortes, a substância ilícita mais presentes foi a canábis, em 137 delas (62%), na sua maioria em associação a outras substâncias ilícitas e/ou lícitas (SICAD, 2018).

4.2.2 Toxicologia comportamental

O campo da toxicologia comportamental pretende avaliar as consequências de exposições tóxicas específicas no indivíduo em termos de aprendizagem, memória e comportamento (Needleman, 1995).

Os efeitos adversos do uso de canábida a curto prazo incluem a inibição da memória a curto prazo, que pode afetar a aprendizagem (desempenho cognitivo), a coordenação motora (desempenho psicomotor) prejudicando a capacidade de conduzir, e o aumento do comportamento sexual de alto risco (Patel e Marwaha, 2019).

De acordo com o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodpendência, os jovens adultos são os que apresentam as maiores taxas de consumo de canábida e são também o grupo etário com maior risco de acidentes rodoviários na União Europeia, no Canadá, nos Estados Unidos e na Oceânia (EMCDDA, 2018a). A canábida foi a droga ilícita detetada com maior frequência em condutores feridos ou mortos na América do Norte, Europa e Oceânia (EMCDDA, 2018a). Assim, atualmente, a maior preocupação relativamente ao efeitos agudos dos canabinoides prende-se com a possibilidade de ocorrência de acidentes se os consumidores conduzirem ou trabalharem com máquinas enquanto intoxicados (Teixeira, 2015).

Os estudos demonstraram que o consumo de canábida diminui as capacidades relacionadas com a condução em ensaios laboratoriais, bem como o desempenho em simuladores de condução e em estudos de condução na estrada; no entanto, não há certezas quanto à forma como essas alterações se traduzem em risco de acidente (EMCDDA, 2018a). Vários fatores podem dificultar a avaliação dos riscos inerentes à condução com capacidade diminuída por consumo de canábida, dentre os quais o método de consumo (inalação ou ingestão), o consumo habitual *versus* ocasional e ainda o facto da canábida ser frequentemente consumida em simultâneo com outras substâncias, como o álcool e o tabaco (EMCDDA, 2018a). A potenciação dos efeitos da canábida aquando do consumo concomitante com o etanol está já bem documentada (Teixeira, 2015).

De facto, e como já referido, existem diferenças farmacológicas importantes entre a canábida consumida por via oral e a canábida fumada (Huestis *et al.*, 2005). O hábito de fumar canábida conduz a um aumento rápido da concentração de Δ^9 -THC no sangue e ao início de efeitos agudos associados, baixando rapidamente após a cessação do ato de fumar (cerca de 80%, no espaço de meia hora), ainda que os efeitos possam durar 4-6

horas após o consumo (Wolff *et al.*, 2013). A queda rápida da concentração de Δ^9 -THC no sangue ocorre no período em que as capacidades cognitivas e psicomotoras são mais acentuadas. Pelo contrário, quando a canábis é consumida por via oral, a absorção de Δ^9 -THC no sangue é mais lenta e menos previsível, sendo que os efeitos agudos se iniciam com um atraso de 30 a 90 minutos, atingindo o pico máximo 2 a 3 horas após o consumo e duram cerca de 4 a 12 horas, dependendo da dose (Wolff *et al.*, 2013). No consumo por via oral a concentração máxima de Δ^9 -THC no sangue é menor do que quando a canábis é fumada, mas essas concentrações mais baixas podem persistir por um período maior do que a canábis é fumada (Vandrey *et al.*, 2017).

As meta-análises realizadas concluíram que, de uma forma geral, quanto maior a concentração avaliada de Δ^9 -THC no sangue, maior a diminuição da capacidade de condução; os primeiros indícios de diminuição da capacidade foram demonstrados em concentrações de Δ^9 -THC entre 2 e 5 ng/mL (Ramaekers *et al.*, 2006). Contudo, o Δ^9 -THC pode ser detetado no sangue em concentrações muito baixas muito tempo depois de qualquer diminuição da capacidade de condução, particularmente no caso de consumidores diários ou frequentes, sendo que nestes últimos a capacidade de condução está menos comprometida quando comparada aos consumidores pouco frequentes, a menos que o consumo seja combinado com álcool, na mesma dose (EMCDDA, 2018a).

Em Portugal, a avaliação do estado influenciado pelo álcool e/ou por substâncias psicotrópicas, nomeadamente canabinoides, está prevista no Decreto-Lei n.º 44/2005, de 23 de fevereiro, que regulamenta o Código de Estrada português, o qual determina no seu artigo 81º a proibição de conduzir sob influência das referidas substâncias e prevendo a realização de exames médico-periciais e a colheita de amostras biológicas (n.º 1 do artigo 152.º) para avaliação desse mesmo estado (DRE, 2005).

A Lei n.º 18/2007, de 17 de maio, aprova o regulamento de fiscalização da condução sob influência do álcool ou de substâncias psicotrópicas prevendo para o seu correto cumprimento, a participação das autoridades fiscalizadoras, dos estabelecimentos da rede pública de saúde a que o examinando seja conduzido pelo agente de autoridade (em caso de acidente de viação) e do INMLCF (DRE, 2007a).

Desta forma, a Toxicologia Forense desempenha um papel fundamental no cumprimento da fiscalização da condução rodoviária sob a influência do álcool e/ou substâncias

psicotrópicas, realizando análises toxicológicas no vivo e no cadáver (Dinis-Oliveira *et al.*, 2010).

De acordo com as especificações da Autoridade Nacional de Segurança Rodoviária, só podem ser utilizados pelas entidades fiscalizadoras no rastreio na saliva de substâncias psicotrópicas, os modelos de equipamentos que realizem testes rápidos e, entre outras características, forneçam o resultado qualitativo no prazo máximo de 30 minutos após o termo da recolha da amostra (DRE, 2007b). No caso de exames de rastreio na urina e no sangue realizados em estabelecimentos da rede pública de saúde e no INMLCF, respetivamente, são utilizados imunoensaios apropriados (artigos 15º e 17º da Portaria n.º 902-B/2007, de 13 de agosto). No cadáver é sempre realizado o teste de rastreio no sangue pelo INMLCF e, caso o resultado seja positivo, é realizada uma análise de confirmação. O exame de confirmação da presença de substâncias psicotrópicas no sangue destina-se a identificar a substância ou substâncias e ou seus metabolitos que, em exame de rastreio, apresentaram resultados positivos (artigo 22.º da Portaria n.º 902-B/2007, de 13 de agosto). Para este exame a Lei não define especificações a que devam obedecer os equipamentos analíticos, nem a técnica analítica preferencial (Dinis-Oliveira *et al.*, 2010), mas considerando os conhecimentos atuais de validação de métodos, o uso da cromatografia apresenta muitas vantagens e as suas funcionalidade são inúmeras, sendo a cromatografia em fase gasosa ou líquida (ambas acopladas a espectrometria de massa) as técnicas consideradas de referência dentro das análises forenses (Mariotti *et al.*, 2015).

O exame de rastreio na saliva é considerado positivo quando o teste demonstre reatividade a um dos quatro grupos de substâncias, nomeadamente, canabinoides, cocaína e seus metabolitos, opiáceos e anfetaminas e derivados. Nos exames de rastreio na urina, realizado em estabelecimentos da rede pública de saúde são tidas em conta as substâncias e concentrações previstas no quadro n.º 2 do anexo V (artigo 15.º), sendo os resultados considerados positivos, no caso dos canabinoides, quando os valores obtidos forem iguais ou superiores a 50 ng/mL. Nos exames de rastreio no sangue, realizado pelo Instituto Nacional de Medicina Legal, I. P., são consideradas as substâncias previstas no quadro n.º 1 do anexo V (artigo 17.º), sendo os resultados considerados positivos quando evidenciem a presença de, especificamente nos canabinoides, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) ou 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol (THC-COOH). A concentração de Δ^9 -THC estipulada por lei para definir

a diminuição das capacidades de condução difere entre os países. Portugal adotou uma abordagem de tolerância zero, ou seja, não existe um limite legal.

O estado de influenciado só pode ser declarado se o exame de confirmação no sangue for positivo, ou seja, sempre que revele a presença de qualquer das substâncias psicotrópicas previstas no quadro n.º 1 do anexo V ou de outra substância ou produto, com efeito análogo, capaz de perturbar a capacidade física, mental ou psicológica do examinado para o exercício da condução de veículo a motor com segurança (artigo 23.º, Portaria n.º 902-B/2007, de 13 de agosto), ou, quando o exame médico assim o determinar, conforme definido no artigo 25.º da mesma Portaria. No entanto, e como já referido, o THC pode ser detetado no sangue em concentrações muito baixas muito tempo depois do desaparecimento de qualquer comprometimento da função cognitiva ou psicomotora em consumidores diários de canábis devido à deposição de THC no tecido adiposo nestas circunstâncias.

Importa, contudo, fazer referência a algumas particularidades dos exames toxicológicos realizados neste contexto. Estima-se que os condutores que tenham consumido canábis recentemente tenham, em média, uma probabilidade 1,5 a 2 vezes maior de se envolverem em acidentes de viação (EMCDDA, 2018a). No entanto, alguns investigadores (Gjerde e Morland, 2016) alegam que esses valores podem estar subestimados, devido à demora, muitas vezes considerável, entre o acidente e a colheita da amostra de sangue. Por exemplo, nos Estados Unidos, verificou-se que após a detenção por condução sob o efeito de drogas ou implicação num acidente, o tempo decorrido até à colheita da amostra de sangue para análise é, geralmente, de 1,5 a 3 horas (EMCDDA, 2018a). Para além do teste de rastreio à saliva realizado na estrada ser apenas indicativo de condutores que consumiram canábis recentemente e que têm, potencialmente, capacidade diminuída pelo seu efeito, de um modo geral, quanto maior o intervalo de tempo entre a realização do teste à saliva e a análise de sangue, menor será a concentração de Δ^9 -THC no sangue (EMCDDA, 2018a).

Relativamente à análise da urina, apesar desta ser uma amostra de eleição para os testes de rastreio, na avaliação toxicológica (comportamental) torna-se subjetiva na medida em que não é possível fazer uma correlação entre a concentração do xenobiótico na urina e o estado influenciado, ou seja, a presença de canabinoides ou dos seus metabolitos na urina é apenas indicativo de exposição/consumo prévio (Huestis, 2007). Acresce o facto de que, como vimos, relativamente aos canabinóides a Lei define que se deve pesquisar o Δ^9 -

THC e os seus metabolitos 11-OH-THC e THC-COOH. No entanto, enquanto o THC e o 11-OH-THC são farmacologicamente ativos, o THC-COOH é desprovido de efeito farmacológico (Huestis, 2007). Estas circunstâncias indicam que a deteção do THC-COOH, apesar de reconhecida na Lei, não deveria ser considerada para avaliação do estado de influenciado, pelo simples facto deste metabolito não ter afinidade para os recetores canabinoides (Dinis-Oliveira *et al.*, 2010).

4.2.3 Rastreio de drogas de abuso

Os testes de rastreio de drogas tornaram-se importantes no âmbito da monitorização do cumprimento do tratamento da toxicoddependência (Frederick e Bissell, 2012). Dada elevada prevalência do seu consumo, tornou-se igualmente importante realizar testes de rastreio de drogas em determinadas populações em contexto laboral, onde se incluem os testes de rastreio em avaliações de candidaturas a emprego, pós-acidente, suspeita razoável e testes aleatórios de acordo com a política das empresas (Kulig, 2017). Também no desporto, e considerando entre outros critérios como referidos a seguir, a capacidade de algumas drogas melhorarem a performance dos atletas, o controlo antidopagem assume importância relevante.

4.2.3.1 Programas de reabilitação

Nas últimas duas décadas, a potência da canábis aumentou nos Estados Unidos e em alguns países europeus, levando a uma maior solicitação de tratamento por consumo desta droga (Huestis *et al.*, 2011).

Segundo os últimos dados do EMCDDA, a canábis é atualmente a substância assinalada com maior frequência pelos novos utentes de serviços especializados de tratamento da toxicoddependência como a principal causa para procurarem ajuda, sendo que os consumidores de canábis correspondem ao segundo maior grupo de consumidores a iniciar tratamento (EMCDDA, 2019). Esta situação é preocupante, uma vez que ainda que as tendências relacionadas com a canábis se tenham mantido estáveis, vários países comunicaram um aumento do consumo entre coortes mais jovens (EMCDDA, 2019). Em 2017, cerca de 155 mil pessoas iniciaram um tratamento de toxicoddependência por problemas relacionados com o consumo de canábis, das quais 83 mil iniciaram o tratamento pela primeira vez. Nos 24 países que disponibilizaram dados, o número total de utentes que iniciaram tratamento por problemas relacionados com a canábis aumentou 76% entre 2006 e 2017. No total, 47% dos consumidores de canábis como droga principal

que iniciaram tratamento pela primeira vez em 2017 indicaram o consumo diário da droga no último mês (EMCDDA, 2019).

Também no contexto nacional, em 2016 foi consolidada a maior visibilidade da canábis na procura de tratamento; pelo sexto ano consecutivo, a canábis surgiu como a droga principal mais referida (53%) pelos novos utentes do ambulatório, constatando-se nos últimos anos que o número de utentes tendo a canábis como droga principal tem vindo a aumentar, o que está de acordo com o facto da canábis ser a principal droga nos processos de contraordenação por consumo no nosso país (SICAD, 2018).

4.2.3.2 Contexto laboral

O rastreio de drogas no local de trabalho, sobretudo no setor privado, é uma prática bastante comum, que tem como objetivo garantir a segurança no local de trabalho, evitando a contratação de indivíduos que consumam drogas e a identificação de empregados que usam drogas (Kulig, 2017).

Atualmente, os testes aprovados para canabinoides usam como analito alvo na urina o metabolito de THC inativo (THC-COOH) que pode persistir por semanas ou mesmo meses em consumidores crónicos após o último consumo. A legalização da canábis medicinal em muitos países e a canábis para uso recreativo em alguns, colocaram desafios legais aos testes de rastreio em contexto laboral que não existiam até recentemente (Kulig, 2017). Sendo a canábis ainda considerada uma droga do Anexo I no contexto da legislação internacional para controlo de drogas, os testes aprovados pelo governo federal não consideram legítimo o uso canábis, com exceção dos canabinoides prescritos por um médico. No entanto, o setor privado, tem autonomia, ficando ao critério da entidade patronal a política a seguir (Kulig, 2017).

O procedimento é realizado em duas etapas, que inclui um imunoensaio de rastreio (a concentração de *cut-off* para os metabolitos canabinoides é de 50 ng/mL) e testes complementares confirmatórios se o rastreio for positivo (a concentração de *cut-off* para o THC-COOH no teste de confirmação é de 15 ng/mL) (SAMHSA, 2012). A concentração de THC-COOH livre e a reatividade cruzada da ligação glucuronídeo ao THC-COOH permite que os imunoensaios de canabinoides sejam realizados diretamente na urina, mas a confirmação e quantificação de THC-COOH é geralmente realizada após hidrólise alcalina ou hidrólise enzimática (β -glucuronidases) (Huestis, 2007).

Os canabinóides sintéticos ilícitos não vão levar a um teste de drogas positivo para o THC ou seus metabolitos porque apresentam estruturas químicas diferentes da do Δ^9 -THC. No entanto, o dronabinol (Marinol®) causará um teste de urina positivo porque corresponde a THC sintético. A nabilona (Cesamet®) é estruturalmente diferente do Δ^9 -THC, pelo que não irá positivar o teste na urina. O Sativex®, considerando a sua composição, irá levar a um teste positivo para o THC. O Epidiolex® não deve produzir um teste positivo no rastreio de urina. O óleo de cânhamo CBD pode conter THC suficiente para originar um teste de drogas positivo para THC se ingerido em doses altas (Kulig, 2017).

Nos casos em que é importante distinguir uso de dronabinol (Marinol®) do uso ilícito de canábis, torna-se necessário identificar a tetrahydrocanabivarina na análise de confirmação por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, uma vez que este canabinóide não está presente nem é metabolito do dronabinol (Marinol®), mas é encontrado na planta de canábis (ElSohly *et al.*, 2001).

Embora a urina seja tradicionalmente a matriz de eleição para testes de drogas no local de trabalho, as recentes recomendações da Administração dos Serviços de Saúde Mental e Abuso de Substâncias nos Estados Unidos aconselham que outras matrizes sejam aceites. Para o teste de canabinoides em fluido oral a substância-alvo a analisar seria o THC com um valor de *cut-off* de 4 ng/mL para o teste de rastreio e de 2 ng/mL para o teste de confirmação (SAMHSA, 2012). Igualmente, recomendou a inclusão de análises de cabelo em testes regulamentados pelo governo federal. Embora os valores de *cut-off* não tenham sido incluídos na recomendação, os *cut-off* comuns no setor privado para o metabolito inativo do THC no cabelo são de 1 pg/mg para o teste de rastreio e de 0,05 pg/mg para o teste de confirmação (Kulig, 2017).

4.2.3.3 Dopagem

Desde 2004, quando a Agência Mundial Antidopagem assumiu a responsabilidade de estabelecer a lista de substâncias e métodos proibidos no desporto (ou seja, a “Lista Proibida”), que os canabinoides foram proibidos em todos os desportos em competição. A base desta proibição pode ser encontrada no Código Mundial Antidopagem, que define os três critérios utilizados para considerar a proibição de uma substância, nomeadamente: (i) potencial para melhorar o desempenho do atleta; (ii) risco para a saúde dos atletas; e (iii) violação do espírito desportivo (Huestis *et al.*, 2011).

Quanto ao potencial para melhorar o desempenho, a canábis é geralmente retratada como uma substância que tem efeitos prejudiciais sobre o desempenho. No entanto, e embora sejam necessários mais estudos científicos, com base nos dados atuais sobre animais e humanos, bem como em entrevistas com atletas e informações no campo, a canábis pode melhorar o desempenho dos atletas de certas categorias desportivas (Huestis *et al.*, 2011). Claramente, a canábis induz euforia, melhora a autoconfiança, induz relaxamento e alivia o stress da competição. Além disso, a canábis melhora o sono e a recuperação após um evento de competição; reduz a ansiedade e medo e ajuda a esquecer eventos negativos, tais como quedas prejudiciais e outros; aumenta a tomada de riscos e isso talvez melhore o treino e o desempenho, produzindo uma vantagem competitiva; estimula o apetite, produzindo um aumento da ingestão calórica e da massa corporal; melhora a percepção sensorial; diminui a frequência respiratória e aumenta a frequência cardíaca; o aumento da broncodilatação pode melhorar a oxigenação dos tecidos; tem efeito analgésico, o que permite aos atletas trabalhar com lesões e dores induzidas pela fadiga do treino.

Relativamente ao risco para a saúde dos atletas, a canábis pode alterar a percepção do risco, levando potencialmente a uma tomada de decisão deficiente e/ou risco para o atleta e sua equipa. A canábis influencia de forma negativa a coordenação motora e a percepção do tempo, o que pode aumentar a probabilidade de acidentes e lesões, especialmente quando se manipulam equipamentos ou quando estão envolvidas velocidades elevadas (Huestis *et al.*, 2011).

Assim, canábis é diferente de outras substâncias dopantes; não é considerado ergogénico, pois não interfere positivamente no desempenho atlético. No entanto, devido ao aumento da frequência cardíaca, alterações psicoativas e motoras que a canábis provoca, é considerado um fármaco ergolítico (Campos *et al.*, 2003).

Dada a sua facilidade de recolha e pelo facto de ser um procedimento não invasivo, a urina é a amostra biológica obrigatória no controlo de dopagem. A deteção de canabinoides em amostras de urina é realizada de forma análoga à descrita para contexto laboral e usando os mesmos valores de *cut-off* (Campos *et al.*, 2003; Huestis *et al.*, 2011). Considerando a janela de deteção aproximada do THC-COOH na urina, nos consumidores de canábis que não fumam diariamente, um teste de canabinoides na urina será provavelmente positivo até 4 dias após o consumo. No entanto, num consumidor diário durante um longo período é possível ter um resultado positivo na urina até pelo menos 4 semanas após o consumo. Assim, para os atletas que são fumadores ocasionais

de canábis, a abstinência de uma semana antes da competição deve resultar em testes negativos, enquanto o consumo crónico de canábis exigiria uma abstinência de um mês ou mais. Com base na toxicidade cognitiva documentada e toxicidade associada ao uso crónico, não é esperado que um número significativo de atletas de elite seja fumador crónico diário de canábis.

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A planta da canábis e os produtos dela obtidos têm uma longa história de uso, tanto terapêutico como recreativo. Esta dualidade foi mote de acérrimos debates públicos e políticos, o que contribuiu para as recentes alterações na legislação de vários países, incluindo Portugal. De facto, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, e respetiva regulamentação pelo Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, estabeleceram recentemente o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, sendo então esperado um aumento significativo da sua prescrição e dispensa em farmácia nos próximos anos. Contudo, a prescrição da canábis medicinal deve estar reservada para os casos em que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes. São já várias as indicações suportadas pelas evidências científicas do potencial terapêutico dos canabinoides, nomeadamente na prevenção da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia, estimulante do apetite em doentes com SIDA, melhoria da rigidez muscular na esclerose múltipla e da dor oncológica e, mais recentemente, na redução da frequência das crises epiléticas. Embora não sejam conhecidos casos de sobredosagem aguda por canábis e os efeitos adversos graves a curto prazo sejam raros, há um conjunto vasto de efeitos tóxicos associados ao seu uso crónico, entre os quais efeitos aditivos e dependência, problemas respiratórios (principalmente se a canábis for fumada), carcinogenicidade dos constituintes fumados da canábis, além de que o consumo pelos jovens pode acarretar problemas no desenvolvimento cognitivo. No SNC, os canabinoides podem afetar a memória, atenção, coordenação e perceção e, portanto, afetam negativamente o desempenho na condução e manuseamento de máquinas. O aumento do risco de psicose em indivíduos geneticamente predispostos também se encontra bem documentado. Neste contexto, é importante elucidar os profissionais de saúde quanto às alterações legislativas ocorridas no nosso país no que concerne o uso medicinal da canábis, bem como das principais evidências no que concerne à utilidade dos canabinoides para fins terapêuticos e sobre os potenciais riscos para a saúde. É responsabilidade do médico prescritor e do farmacêutico informar os doentes sobre possíveis efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas. A falta de informação e de formação para os profissionais de saúde tem limitado a sua utilização para fins medicinais em diversos países.

VI. BIBLIOGRAFIA

Abel, E. L. (1980). Cannabis in the Ancient World. *Marihuana: The First Twelve Thousand Years*. Boston, MA, Springer US, pp. 3-35.

Abrams, D. I. (2018). The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *European Journal of Internacional Medicine*, 49, pp. 7-11.

Aguirell, S., *et al.* (1986). Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacological Reviews*, 38, pp. 21-43.

Aldington, S., *et al.* (2008). Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *European Respiratory Journal*, 31, pp. 280-286.

Andre, C. M., Hausman, J.-F. e Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, pp. 1-17.

Anwar, F., Latif, S. e Ashraf, M. (2006). Analytical characterization of hemp (Cannabis sativa) seed oil from different agro-ecological zones of Pakistan. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 83, pp. 323-329.

Appendino, G., *et al.* (2008). Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *Journal of Natural Products*, 71, pp. 1427-1430.

Azorlosa, J. L., *et al.* (1992). Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, pp. 114-122.

Ballota, D. e Felgueiras e Sousa, G. (2005). Cannabis, uma substância sob controle permanente. *Toxicodependências*, 11, pp. 37-46.

Bergamaschi, M. M., *et al.* (2013). Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers' Blood on Per Se Drugged Driving Laws. *Clinical Chemistry*, 59, pp. 519-526.

Blohm, E., Sell, P. e Neavyn, M. (2019). Cannabinoid toxicity in pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics*, 31, pp. 256-261.

Bolognini, D., *et al.* (2012). AM630 behaves as a protean ligand at the human cannabinoid CB2 receptor. *British journal of pharmacology*, 165, pp. 2561-2574.

Bonini, S. A., *et al.* (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, pp. 300-315.

Borgelt, L. M., *et al.* (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 33, pp. 195-209.

Brenneisen, R. (2007). Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly, M. A. (Ed.) *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, NJ, Humana Press, pp. 17-49.

Brenneisen, R., *et al.* (1996). The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Internacional Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34, pp. 446-452.

Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic and Medical Chemistry*, 23, pp. 1377-1385.

Campos, D. R., Yonamine, M. e de Moraes Moreau, R. L. (2003). Marijuana as Doping in Sports. *Sports Medicine*, 33, pp. 395-399.

Canada, H. (2018). Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf>> [Consultado em 15/09/2019].

Carvalho, M. (2016). Toxicologia. *Dicionário Crime, Justiça e Sociedade*. Lisboa, Edições Sílabo, Lda, pp. 491-492.

Chen, C.-Y., Storr, C. L. e Anthony, J. C. (2009). Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addictive Behaviors*, 34, pp. 319-322.

Cherney, J. H. e Small, E. (2016). Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. *Agronomy*, 6, pp. 58.

Clarke, R. (2016). Cannabis Taxonomy: The 'sativa' vs. 'indica' debate. *HerbalGram*, pp. 44-49.

Clarke, R. C. e Watson, D. P. (2007). Cannabis and Natural Cannabis Medicines. In: ElSohly, M. A. (Ed.) *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, NJ, Humana Press, pp. 1-15.

Degenhardt, L. e Hall, W. (2006). Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51, pp. 556-565.

Degenhardt, L., Hall, W. e Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98, pp. 1493-1504.

Devane, W. A., *et al.* (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34, pp. 605-613.

Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, pp. 623-639.

Di Marzo, V. e De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367, pp. 3216-3228.

Dinis-Oliveira, R. (2019). A Perspetiva da Toxicologia Clínica Sobre a Utilização Terapêutica da Cannabis e dos Canabinoides. *Acta Médica Portuguesa*, 32, pp. 87-90.

Dinis-Oliveira, R. J. (2014). Usos Lícito e Ilícito dos Fármacos. *Acta Médica Portuguesa*, 27, pp. 755-766.

Dinis-Oliveira, R. J. (2016). Metabolomics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 48, pp. 80-87.

Dinis-Oliveira, R. J., *et al.* (2010). Procedimentos técnicos, éticos e legais da competência do médico no cumprimento da lei da fiscalização da condução rodoviária sob influência do álcool e substâncias psicotrópicas. *Acta Médica Portuguesa*, 23, pp. 1059-1082.

Dinis-Oliveira, R. J., Vieira-Coelho, M. A. e Carvalho, F. (2015). Introdução às Toxicodependências. In: Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F. D. e Bastos, M. L. (Eds.). *Toxicologia Forense*. Lisboa, Lidel, pp. 131-139.

Dorta, D. J., *et al.* (2018). *Toxicologia forense*. Blucher.

DRE (1993). Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/585108>> [Consultado em 15/02/2019].

DRE (1999). Decreto Regulamentar n.º 23/99, de 22 de Outubro. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/667849>> [Consultado em 15/09/2019].

DRE (2000). Lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/599641>> [Consultado em 16/02/2019].

DRE (2001). Decreto-Lei n.º 130-A/2001, de 23 de Abril. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/475801>> [Consultado em 16/02/2019].

DRE (2005). Decreto-Lei n.º 44/2005, de 23 de Fevereiro. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/608662>> [Consultado em 12/09/2009].

DRE (2006). Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/540322>> [Consultado em 15/02/2019].

DRE (2007a). Lei n.º 18/2007, de 17 de Maio. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/520734>> [Consultado em 13/09/2019].

DRE (2007b). Portaria n.º 902-B/2007, de 13 de Agosto. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/507550>> [Consultado em 14/09/2009].

DRE (2015). Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/67541962>> [Consultado em 12/09/2019].

DRE (2018). Lei n.º 33/2018, de 18 de julho. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/115712610>> [Consultado em 10/09/2019].

DRE (2019). Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro. [Em linha]. Disponível em: <<https://dre.pt/application/file/a/117827788>> [Consultado em 10/09/2019].

ElSohly, M. A., *et al.* (2001). Delta9-tetrahydrocannabivarin as a marker for the ingestion of marijuana versus Marinol: results of a clinical study. *Journal of Analytical Toxicology*, 25, pp. 565-571.

ElSohly, M. A., *et al.* (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103, pp. 1-36.

Elsohly, M. A. e Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78, pp. 539-548.

EMA (2006). The European regulatory system for medicines: a consistent approach to medicines regulation across the European Union. [Em linha]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf> [Consultado em 14/06/2019].

EMCDDA (2016). Models for the legal supply of cannabis: recent developments (Perspectives on drugs). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/legal-supply-of-cannabis>> [Consultado em 7/11/2018].

EMCDDA (2018a). Canábis e condução: perguntas e respostas para a elaboração de políticas. [Em linha]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8805/20181120_TD0418132P_TN_PDF.pdf> [Consultado em 17/09/2019].

EMCDDA (2018b). Cannabis legislation in Europe: an overview. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf>> [Consultado em 12/11/2018].

EMCDDA (2018c). Medical use of cannabis and cannabinoids. [Em linha]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186_ENN_PDF.pdf> [Consultado em 16/11/2018].

EMCDDA (2018d). Relatório Europeu sobre Drogas 2018: Tendências e evoluções. [Em linha]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001_PTN_PDF.pdf> [Consultado em 25/01/2019].

EMCDDA (2019). European Drug Report 2019: Trends and Developments. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019>> [Consultado em 10/09/2019].

Fitzcharles, M. A. e Eisenberg, E. (2018). Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *European Journal of Pain*, 22, pp. 485-491.

Fraguas-Sanchez, A. I. e Torres-Suarez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78, pp. 1665-1703.

Franz, C. A. e Frishman, W. H. (2016). Marijuana Use and Cardiovascular Disease. *Cardiology in Review*, 24, pp. 158-162.

Frederick, D. L. e Bissell, M. G. (2012). Overview of Progress in Clinical Toxicology Testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 32, pp. 353-359.

Gable, R. S. (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*, 99, pp. 686-696.

Gaoni, Y. e Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, pp. 1646-1647.

Gaston, T. E. e Friedman, D. (2017). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 70, pp. 313-318.

Giroud, C., *et al.* (2015). E-Cigarettes: A Review of New Trends in Cannabis Use. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, pp. 9988-10008.

Gjerde, H. e Morland, J. (2016). Risk for involvement in road traffic crash during acute cannabis intoxication. *Addiction*, 111, pp. 1492-1495.

Gonca, E. e Darici, F. (2015). The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 20, pp. 76-83.

Gorelick, D. A., *et al.* (2012). Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug and alcohol dependence*, 123, pp. 141-147.

Gouille, J. P., Saussereau, E. e Lacroix, C. (2008). [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 66, pp. 232-244.

Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42, pp. 327-360.

Grotenhermen, F. e Müller-Vahl, K. (2016). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35, pp. 378-405.

Hall, W. e Degenhardt, L. (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, pp. 393-397.

Hall, W. D. (2018). A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical uses of cannabis and cannabinoids. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10173/MedicalCannabis-BackgroundPaper.pdf>> [Consultado em 9/9/2019].

Hanus, L. O., *et al.* (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Report*, 33, pp. 1357-1392.

Hashibe, M., *et al.* (2006). Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15, pp. 1829-1834.

Heiskanen, T., *et al.* (2009). Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain*, 144, pp. 218-222.

Herkenham, M., *et al.* (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A*, 87, pp. 1932-1936.

Hillig, K. W. (2005). Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 52, pp. 161-180.

Holland, M. G., *et al.* (2011). Postmortem redistribution of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC), and 11-nor-9-carboxy-THC (THCCOOH). *Forensic Science International*, 212, pp. 247-251.

Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 53-79.

Huestis, M. A. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 657-690.

Huestis, M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*, 4, pp. 1770-1804.

Huestis, M. A., Barnes, A. e Smith, M. L. (2005). Estimating the Time of Last Cannabis Use from Plasma Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Concentrations. *Clinical Chemistry*, 51, pp. 2289-2295.

Huestis, M. A., Mazzoni, I. e Rabin, O. (2011). Cannabis in sport: anti-doping perspective. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 41, pp. 949-966.

Iannotti, F. A., Di Marzo, V. e Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*, 62, pp. 107-128.

INFARMED (2019). Deliberação N.º 11/CD/2019 [Em linha]. 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> [Consultado em 11/09/2019].

Jeong, M., *et al.* (2014). Hempseed oil induces reactive oxygen species- and C/EBP homologous protein-mediated apoptosis in MH7A human rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 154, pp. 745-752.

Johansson, E., *et al.* (1989). Terminal elimination plasma half-life of Δ^1 -tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC) in heavy users of marijuana. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37, pp. 273-277.

Joshi, N. e Onaivi, E. S. (2019). Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1162, pp. 1-12.

Kathmann, M., *et al.* (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 372, pp. 354-361.

Kauert, G. F., *et al.* (2007). Pharmacokinetic properties of delta9-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 31, pp. 288-293.

Kelly, B. F. e Nappe, T. M. (2019). Cannabinoid Toxicity. [Em linha]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482175/> [Consultado em 12/10/2019].

Kelly, P. e Jones, R. T. (1992). Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *Journal of Analytical Toxicology*, 16, pp. 228-235.

Kors, A., Kors, A. C. e Peters, E. (2001). *Witchcraft in Europe, 400-1700: A documentary history*. University of Pennsylvania Press.

Kulig, K. (2017). Interpretation of Workplace Tests for Cannabinoids. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 13, pp. 106-110.

Lachenmeier, D. W. e Rehm, J. (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Scientific reports*, 5, pp. 8126-8126.

Lager, P. S., *et al.* (2018). Clinical value of drugs of abuse point of care testing in an emergency department setting. *Toxicology Reports*, 5, pp. 12-17.

Lanz, C., *et al.* (2016). Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS One*, 11, pp. 1-18.

Le Boisselier, R., *et al.* (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101, pp. 220-229.

Lemos, N. P. e Ingle, E. A. (2011). Cannabinoids in postmortem toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*, 35, pp. 394-401.

Levinthal, C. F. (2005). *Drugs, behavior, and modern society*, 4th ed. Auckland, New Zealand, Pearson Education New Zealand.

Li, H.-L. (1973). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*, 28, pp. 437-448.

Lindgren, J. E., *et al.* (1981). Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*, 74, pp. 208-212.

Loflin, M. e Earleywine, M. (2014). A New Method of Cannabis Ingestion: The Dangers of Dabs? *Addictive Behaviors*, 39, pp. 1430-1433.

Lucas, C. J., Galettis, P. e Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, pp. 2477-2482.

MacCallum, C. A. e Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, pp. 12-19.

Maccarrone, M., *et al.* (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacology Science*, 36, pp. 277-296.

Maccarrone, M., *et al.* (2017). Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC:CBD oromucosal spray and others? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10, pp. 443-455.

Mackie, K. (2006). Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 46, pp. 101-122.

Mariotti, K., Ortiz, R. S. e Limberger, R. P. (2015). Toxicologia Forense. *In: Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F. D. e Bastos, M. L. (Eds.). Lisboa, Lidel, pp. 109-130.*

Martin, B. R. (2007). The Endocannabinoid System and the Therapeutic Potential of Cannabinoids. *In: ElSohly, M. A. (Ed.) Marijuana and the Cannabinoids.* Totowa, NJ, Humana Press, pp. 125-143.

Matsuda, L. A., *et al.* (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, pp. 561-564.

McHugh, D., *et al.* (2014). Delta(9)-THC and N-arachidonoyl glycine regulate BV-2 microglial morphology and cytokine release plasticity: implications for signaling at GPR18. *Frontiers in Pharmacology*, 4, pp. 162.

Mechoulam, R. e Parker, L. A. (2013). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, 64, pp. 21-47.

Melanson, S. E. F. (2009). Drug-of-Abuse Testing at the Point of Care. *Clinics in Laboratory Medicine*, 29, pp. 503-509.

Mikuriya, T. H. (1969). Marijuana in medicine: past, present and future. *California Medicine*, 110, pp. 34-40.

Morales, P., *et al.* (2016). Allosteric Modulators of the CB1 Cannabinoid Receptor: A Structural Update Review. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1, pp. 22-30.

Morales, P., Hurst, D. P. e Reggio, P. H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103, pp. 103-131.

Munro, S., Thomas, K. L. e Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, pp. 61-65.

Nations, L. (1925). Second opium convention [Em linha]. Disponível em: <https://treaties.un.org/doc/Treaties/1925/02/19250219%2006-36%20AM/Ch_VI_6_6a_6bp.pdf> [Consultado em 02/11/2018].

Needleman, H. L. (1995). Behavioral toxicology. *Environmental health perspectives*, 103 Suppl 6, pp. 77-79.

Newmeyer, M. N., *et al.* (2016). Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry*, 62, pp. 1579-1592.

Pacifici, R., *et al.* (2018). Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56, pp. 94-96.

Papaseit, E., *et al.* (2018). Cannabinoids: from pot to lab. *International journal of medical sciences*, 15, pp. 1286-1295.

Patel, J. e Marwaha, R. (2019). Cannabis Use Disorder. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538131/>> [Consultado em 12/10/2019].

Payne-James, J. (2004). Clinical Toxicology: Principles & Mechanisms. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97, pp. 554-555.

Pejic, B., *et al.* (2009). Biosorption of heavy metal ions from aqueous solutions by short hemp fibers: Effect of chemical composition. *Journal of Hazardous Materials*, 164, pp. 146-153.

Pertwee, R. G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 1-51.

Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1, pp. S163-S171.

Piluzza, G., *et al.* (2013). Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa* L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 60, pp. 2331-2342.

Pommet, M., *et al.* (2008). Surface modification of natural fibers using bacteria: depositing bacterial cellulose onto natural fibers to create hierarchical fiber reinforced nanocomposites. *Biomacromolecules*, 9, pp. 1643-1651.

Radwan, M. M., *et al.* (2009). Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *Journal of Natural Products*, 72, pp. 906-911.

Rahman, I. A., *et al.* (2014). New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacology Research*, 86, pp. 1-10.

Ramaekers, J. G., *et al.* (2006). Cognition and motor control as a function of Delta9-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment. *Drug and alcohol dependence*, 85, pp. 114-122.

Remião, F. e Bastos, M. d. L. (2015). Disposição dos Xenobióticos nos Sistemas Biológicos: Absorção, Distribuição, Excreção e Transporte (ADMET). In: Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F. D. e Bastos, M. L. (Eds.). *Toxicologia Forense*. Lisboa, Lidel, pp. 9-58.

Robson, P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry*, 178, pp. 107-115.

Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis*, 6, pp. 24-30.

Rock, E. M., *et al.* (2012). Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British journal of pharmacology*, 165, pp. 2620-2634.

Russo, E. B. (2007). History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*, 4, pp. 1614-1648.

Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163, pp. 1344-1364.

Russo, E. B. e Marcu, J. (2017). Chapter Three - Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *In: Kendall, D. e Alexander, S. P. H. (Eds.). Advances in Pharmacology*. Academic Press, pp. 67-134.

Sachs, J., McGlade, E. e Yurgelun-Todd, D. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12, pp. 735-746.

SAMHSA (2012). Clinical Drug Testing in Primary Care. [Em linha]. Disponível em: <<https://store.samhsa.gov/system/files/sma12-4668.pdf>> [Consultado em 10/10/2019].

Shi, B., *et al.* (2012). Inhibition of 5-HT(3) receptors-activated currents by cannabinoids in rat trigeminal ganglion neurons. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*, 32, pp. 265-271.

SICAD (2017). Gestão das Perturbações do Uso de Canábis e Questões Associadas – um guia clínico [Em linha]. Disponível em: <<http://www.sicad.pt/BK/Dissuasao/Documents/Guia%20Clinico%20Perturbacoes%20Uso%20Cannabis.pdf>> [Consultado em 19/10/2019].

SICAD (2018). Relatório Anual 2017 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências. [Em linha]. Disponível em: <http://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/145/Relat%C3%B3rioAnual%202017%20ASitua%C3%A7%C3%A3oDoPa%C3%ADsEmMat%C3%A9riaDeDrogasEToxicodepend%C3%Aancias.pdf> [Consultado em 02/10/2019].

SICAD (2019). Políticas da droga em Portugal. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.sicad.pt/PT/PoliticaPortuguesa/SitePages/Home%20Page.aspx>> [Consultado em 11/09/2019].

Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review*, 81, pp. 189-294.

Solymosi, K. e Kofalvi, A. (2017). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 17, pp. 1223-1291.

Stinchcomb, A. L., *et al.* (2004). Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, pp. 291-297.

Swift, W., *et al.* (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One*, 8, pp. e70052.

Teixeira, H. M. (2015). Canabinóides. *In: Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F. D. e Bastos, M. L. (Eds.). Toxicologia Forense*. Lisboa, Lidel, pp. 187-202.

Thomas, A., *et al.* (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British journal of pharmacology*, 150, pp. 613-623.

Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal of Psychoactive Drugs*, 13, pp. 23-34.

Turner, C. E., Elsohly, M. A. e Boeren, E. G. (1980). Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*, 43, pp. 169-234.

UNODC (2009). Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. [Em linha]. Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR-40-Ebook_1.pdf> [Consultado em 13/09/2019].

UNODC (2018). Executive Summary Conclusion and Policy Implications. [Em linha]. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf> [Consultado em 15/11/2018].

Valiveti, S., *et al.* (2004). In vitro/in vivo correlation studies for transdermal delta 8-THC development. *Journal of Pharmaceutical Science*, 93, pp. 1154-1164.

Vandrey, R., *et al.* (2017). Pharmacokinetic Profile of Oral Cannabis in Humans: Blood and Oral Fluid Disposition and Relation to Pharmacodynamic Outcomes. *Journal of Analytical Toxicology*, 41, pp. 83-99.

Veenhoven, R. (2003). Hedonism and happiness. *Journal of happiness studies*, 4, pp. 437-457.

Volkow, N. D., *et al.* (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*, 370, pp. 2219-2227.

Vuckovic, S., *et al.* (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Frontiers in Pharmacology*, 9, pp. 1259.

Whiting, P. F., *et al.* (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313, pp. 2456-2473.

WHO (2016). The health and social effects of nonmedical cannabis use. [Em linha]. Disponível em: <https://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf> [Consultado em 15/6/2019].

Williams, M. V., Gupta, N. e Nusbaum, J. (2018). Points & Pearls: Cannabinoids: emerging evidence in use and abuse. *Emergency Medicine Practice*, 20, pp. 1-2.

Wolff, K., *et al.* (2013). Driving under the influence of drugs: making recommendations on the drugs to be covered in the new drug driving offence and the limits to be set for each drug. [Em linha]. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/167971/drug-driving-expert-panel-report.pdf> [Consultado em 17/09/2019].

Wyman, J. F. (2012). Principles and procedures in forensic toxicology. *Clinics in Laboratory Medicine*, 32, pp. 493-507.

Zendulka, O., *et al.* (2016). Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Current Drug Metabolism*, 17, pp. 206-226.

Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 28, pp. 153-157.

Zuardi, A. W., *et al.* (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal and Medical and Biological Research*, 39, pp. 421-429.