

Ana Teresa da Fonseca Pereira

CANÁBIS MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Teresa da Fonseca Pereira

CANÁBIS MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Teresa da Fonseca Pereira

CANÁBIS MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA

Atesto a originalidade do trabalho,

Ana Pereira

Ana Teresa da Fonseca Pereira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Carla Matos e coorientação Professora Doutora Carla Guimarães Moutinho

Porto, 2024

RESUMO

A dor crónica é uma condição complexa e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A abordagem convencional no tratamento deste tipo de dor baseia-se frequentemente no uso de analgésicos opioides e anti-inflamatórios que, embora eficazes a curto prazo, apresentam uma série de limitações, incluindo o risco de dependência, efeitos secundários graves e, em alguns casos, a ineficácia na redução da dor. Neste contexto, a canábis medicinal tem surgido como uma alternativa terapêutica promissora, dada a sua potencial capacidade de aliviar a dor de forma eficaz e com um perfil de segurança favorável. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão atual da literatura existente sobre os efeitos da canábis medicinal no tratamento da dor crónica. A canábis contém vários compostos ativos, sendo os principais canabinoides o delta-9-tetrahydrocannabinol e o canabidiol, que interagem com o sistema endocanabinoide do organismo, tendo assim a capacidade de modular a resposta à dor. As evidências clínicas têm demonstrado que este componente pode reduzir significativamente a intensidade da dor crónica, particularmente em casos de neuropatia, esclerose múltipla, artrite e outras condições dolorosas resistentes ao tratamento convencional. Em Portugal, a canábis foi legalizada em 2018 para determinadas condições médicas, incluindo a dor crónica, mas o seu uso permanece restrito e altamente regulado.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Delta-9-tetrahydrocannabinol; Canabidiol; Dor Crónica; Sistema endocanabinoide

ABSTRACT

Chronic pain is a complex and debilitating condition that affects millions of people worldwide, significantly compromising the quality of life of those affected. The conventional approach to treating this type of pain often relies on the use of opioid analgesics and anti-inflammatory drugs, which, although effective in the short term, present several limitations, including the risk of dependence, severe side effects, and, in some cases, ineffectiveness in reducing pain. In this context, medical cannabis has emerged as a promising therapeutic alternative, given its potential ability to relieve pain effectively with a favorable safety profile. This work aims to provide an up-to-date review of the existing literature on the effects of medical cannabis in the treatment of chronic pain. Cannabis contains several active compounds, with the main cannabinoids being delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, which interact with the body's endocannabinoid system, thereby modulating the pain response. Clinical evidence has shown that these components can significantly reduce the intensity of chronic pain, particularly in cases of neuropathy, multiple sclerosis, arthritis, and other painful conditions resistant to conventional treatment. In Portugal, cannabis was legalized in 2018 for certain medical conditions, including chronic pain, but its use remains restricted and highly regulated.

Keywords: *Cannabis sativa*; Delta-9-tetrahydrocannabinol; Cannabidiol; Chronic Pain; Endocannabinoid System

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o meu percurso académico, de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que culmina com a realização desta dissertação.

Gostaria de agradecer à Universidade Fernando Pessoa, e a todos os docentes que contribuíram para a minha formação académica, e crescimento tanto a nível profissional como pessoal. Em especial à Professora Doutora Carla Matos e à Professora Doutora Carla Moutinho, a vossa orientação, apoio inestimável e encorajamento durante a elaboração desta dissertação foram fulcrais.

Aos meus pais, que têm sido os meus maiores defensores, guias e os meus melhores amigos desde o momento em que nasci. Agradeço por estarem sempre presentes, mesmo nos momentos difíceis, por me ensinarem a ser forte, determinada, e por nunca desistirem de mim. As vossas palavras de incentivo e os vossos abraços carinhosos permitiram-me ter forças para enfrentar os desafios e perseguir os meus sonhos.

Ao meu namorado, agradeço-te do fundo do coração por seres a minha âncora, o meu apoio incessante e o meu maior fã. Estiveste sempre lá para segurar a minha mão, encorajando-me a seguir em frente, tanto nos bons momentos como nos maus. A tua presença na minha vida deu-me alegria, amor e uma sensação de pertença que é verdadeiramente inestimável.

À Patrícia, todo o teu apoio e presença constante, foram uma fonte de conforto e força sem igual ao longo desta jornada. És mais que uma amiga, mas uma irmã que a vida me deu, e por isso estou eternamente grata. A tua generosidade e amor incondicional são tesouros preciosos que valorizo eternamente.

Aos meus amigos, em especial à Diana, à Beatriz e à Rita, por serem incansáveis em todos os momentos da minha vida académica. A vossa presença, o apoio firme e o incentivo constante foram fundamentais para conseguir superar todos os meus desafios.

A todos vocês, obrigado por acreditarem em mim, por me incentivarem a ser a melhor versão de mim mesma e por me amarem incondicionalmente. Sem o vosso apoio, não estaria onde estou hoje, e sou profundamente grata por ter-vos na minha vida.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivação	1
1.2 Objetivos	2
1.3 Metodologia	2
II. <i>CANNABIS SATIVA</i>	3
2.1 Breve história	3
2.2 Caracterização botânica	5
2.3 Composição química.....	7
2.3.1 Fitocanabinoides	8
i. Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).....	10
ii. Canabidiol (CBD).....	11
2.3.2 Terpenos	11
2.4 Sistema endocanabinoide.....	12
2.4.1 Mecanismo de ação farmacológica	15
2.5 Efeito <i>entourage</i>	19
2.6 Enquadramento legal em Portugal	20
III. DOR CRÓNICA.....	26
3.1 Definição de dor.....	26

3.2 Classificação da dor	28
3.3 Mecanismo da dor.....	31
3.3.1 Possíveis mecanismos na dor crónica	32
3.4 Tratamento da dor crónica	35
3.5 Estudos de eficácia.....	37
3.6 Limitações do uso de canábis medicinal.....	42
III. CONCLUSÃO.....	45
IV. BIBLIOGRAFIA.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Planta <i>Cannabis sativa</i> (A) Planta macho (B) Planta fêmea	6
Figura 2. Diferentes tipos de tricomas: (A) Tricomas na flor (B) Tricoma capitado; (C) Tricoma séssil (D) Tricoma bulboso	7
Figura 3. Biossíntese dos principais canabinoides presentes na <i>Cannabis sativa</i>	9
Figura 4. Estrutura química do Δ^9 -THC	10
Figura 5. Estrutura química do CBD	11
Figura 6. O sistema endocanabinoide no sistema nervoso	17
Figura 7. Mapa figurativo dos países onde é legal o uso medicinal e/ou recreativo	20
Figura 8. Representação das diferentes escalas de avaliação da intensidade da dor	29
Figura 9. Escada analgésica da dor recomendada pela OMS	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos com AIM aprovada em Portugal	23
Tabela 2. Resumos dos ensaios clínicos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonilglicerol
5-HT	5-hidroxitriptamina
AC	Adenilciclase
AEA	N-araquidoniletanolamida
AIM	Autorização de introdução no mercado
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AVC	Acidente vascular cerebral
CB₁	Recetor canabinoide 1
CB₂	Recetor canabinoide 2
CBC	Canabicromeno
CBCA	Ácido canabicrómico, do inglês <i>cannabichromenic acid</i>
CBCAS	Ácido canabicrómico sintase, do inglês <i>cannabichromenic acid sintase</i>
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico, do inglês <i>cannabidiolic acid</i>
CBDAS	Ácido canabidiólico sintase, do inglês <i>cannabidiolic acid sintase</i>
CBE	Canabielsoína
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico, do inglês <i>cannabigerolic acid</i>
CBL	Canabicitrol
CBN	Canabinol
CBND	Canabinodiol
CBT	Canabitriol

COX-2	Ciclooxigenase-2
DAGL	Lipase do diacilglicerol, do inglês <i>diacylglycerol lipase</i>
EMT	Transportador membranar de endocanabinoides, do inglês <i>endocannabinoid membrane transporter</i>
ETA	Etanolamina
FAAH	Hidrolase das amidas de ácidos gordos, do inglês <i>fatty acid amide hydrolase</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico, do inglês <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GOT	Enzima geranyl pirofosfato-olivetolato geranyl transferase
IUPHAR	<i>The International Union of Basic and Clinical Pharmacology</i>
LTD	Depressão de longo prazo, do inglês <i>long term depression</i>
LTP	Potenciação de longo prazo, do inglês <i>long term potentiation</i>
MAGL	Lipase de monoacilglicerol, do inglês <i>monoacylglycerol lipase</i>
NAPE	N-araquidonil-fosfatidiletanolamina, do inglês <i>N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine</i>
NK	do inglês <i>Natural Killer</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato, do inglês <i>N-methyl-D-aspartate</i>
OMS	Organização mundial da saúde
PKA	Proteína cinase A, do inglês <i>Protein kinase A</i>
PLD	Fosfolipase-D, do inglês <i>Phospholipase D</i>
PVP	Preço de venda ao público
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TRPV₁	Recetor de potencial transitório vanilóide tipo 1, do inglês <i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>

VII Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human immunodeficiency virus*

Δ^8 -THC Delta-8-tetrahydrocannabinol

Δ^9 -THC Delta-9-tetrahydrocannabinol

Δ^9 -THCA Ácido tetrahydrocannabinólico, do inglês *delta-9-tetrahydrocannabinolic acid*

Δ^9 -THCAS Ácido tetrahydrocannabinólico sintase, do inglês *delta-9-tetrahydrocannabinolic acid synthase*

I. INTRODUÇÃO

Milhões de pessoas em todo o mundo sofrem com a realidade da dor crónica, que coloca um fardo significativo não só sobre os indivíduos afetados, mas também sobre os sistemas de saúde. Diante da crise de saúde pública, a procura por terapias eficazes e seguras para o alívio da dor crónica tem-se vindo a tornar uma prioridade urgente.

Neste cenário, o uso da canábis medicinal emergiu como uma potencial ferramenta terapêutica, proporcionando uma nova visão no tratamento da dor crónica. Os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos canabinoides presentes nesta planta foram extensivamente pesquisados, oferecendo uma abordagem promissora e alternativa face aos fármacos já existentes. O uso da canábis medicinal no tratamento da dor crónica é importante, não apenas pela sua potencial eficácia, mas também por preencher lacunas na terapia convencional. Para muitos pacientes que sofrem deste tipo de dor, a canábis medicinal oferece esperança de alívio e melhoria na qualidade de vida, especialmente para aqueles que não têm uma resposta adequada com os analgésicos tradicionais ou que sofrem com os seus efeitos adversos.

Contudo, mesmo tendo um interesse crescente e evidências que sustentam a utilização de canábis para fins medicinais, existem questões importantes relacionadas com o seu uso. O debate sobre a sua utilização da canábis medicinal no tratamento da dor crónica apresenta questões como segurança, eficácia, regulamentação, acesso e até mesmo estigma social.

1.1 Motivação

A dor crónica é uma condição debilitante que pode ter um impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes, prejudicando as atividades diárias, o sono e até mesmo as relações interpessoais. Embora haja avanços na área da medicina e no desenvolvimento de analgésicos, muitos pacientes ainda enfrentam desafios significativos no controlo da dor crónica, seja pela ineficácia dos tratamentos tradicionais, pelos seus efeitos adversos ou pela preocupação com o potencial de dependência.

Neste contexto, a canábis medicinal surge como uma opção promissora, proporcionando um novo horizonte terapêutico para aqueles que sofrem com este tipo de dor.

1.2 Objetivos

O principal objetivo desta dissertação é realizar uma análise do uso da canábis medicinal no tratamento da dor crónica. Na primeira parte deste trabalho é realizada uma revisão da história da planta desde a sua descoberta, dos seus constituintes, bem como dos mecanismos de ação destes. Na segunda parte são descritos os tipos de dor crónica e seus mecanismos subjacentes, assim como apresentadas as evidências científicas do uso da planta em pacientes com dor crónica.

1.3 Metodologia

Para a execução desta dissertação de mestrado foi efetuada uma revisão narrativa, onde foram consultadas as bases de dados Pubmed, Science Direct e b-On.

A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave: “Medical Marijuana” (termo MeSH), “Chronic Pain” (termo MeSH), “Cannabinoids” (termo MeSH), combinadas com o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão definidos foram artigos científicos publicados no período de 1974 a 2024, escritos nos idiomas português e inglês. Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos títulos e resumos dos referidos artigos. Seguidamente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, eliminando registos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa. Foram também recolhidas informações em jornais e sites governamentais, através do motor de busca “Google”.

II. *CANNABIS SATIVA*

2.1 Breve história

A *Cannabis sativa* foi uma das plantas mais antigas a ser cultivada pelo Homem. O primeiro registo do seu uso foi encontrado na China, onde foram descobertos registos arqueológicos e históricos datados a 4.000 a.C. Esses registos indicavam que essa planta era cultivada de forma a permitir a sua utilização como fonte de alimento, e também para a produção de fibras, corda, tecidos e papel (Zuardi, 2006; Cherney e Small, 2016).

A utilização de canábis com fins medicinais foi relatada na primeira farmacopeia escrita, elaborada pelo imperador Shen Nung, que viveu por volta de 2700 a.C.. Este imperador, reconhecido como o “Pai da medicina chinesa” devido à sua exploração sistemática de remédios à base de plantas, acreditava que a planta canábis tinha a capacidade de combater a fadiga, dores reumáticas, problemas intestinais e distúrbios reprodutivos femininos (Zuardi, 2006; Friedman e Sirven, 2017).

Na Índia, a utilização de canábis era extensamente difundida, tanto como medicamento quanto como substância recreativa, possivelmente devido à conotação religiosa atribuída à canábis, que lhe conferia propriedades sagradas. Nesta região, os efeitos psicoativos da planta eram amplamente conhecidos, sendo esta utilizada em três preparações distintas: Bhang, considerada a mais fraca, feita a partir da folha seca, sendo as flores meticulosamente removidas; Ganja, ligeiramente mais forte, e preparada com as flores da planta fêmea; Charas, a mais forte de todas, feita exclusivamente a partir da resina das flores (Touw, 1981; Zuardi, 2006). O seu consumo como medicamento começou por volta de 1000 anos a.C, sendo utilizada como analgésica, anticonvulsivante, hipnótica, tranquilizante, anestésica, anti-inflamatória, antibiótica, antiespasmódica, estimulante do apetite, entre outras finalidades (Zuardi, 2006).

Na medicina ocidental, o uso da canábis foi introduzido após a publicação do livro “On The Preparation of the Indian Hemp, ou Gunjah” em 1839, pelo médico irlandês William O’Shaughnessy. No início do século XIX, este viajou para a Índia para estudar as tradições médicas, desenvolvendo os seus conhecimentos acerca da planta, tornando-se assim o primeiro investigador a realizar estudos farmacológicos, inicialmente em animais e, posteriormente, em humanos. Após verificar a sua segurança nos primeiros testes, administrou tinturas alcoólicas de canábis em pacientes que sofriam de epilepsia,

reumatismo, tétano, cólera e convulsões infantis, tendo observado que a planta possuía propriedades relaxantes musculares e analgésicas. Além disso, O'Shaughnessy investigou os seus efeitos no tétano e, embora a planta não tenha sido capaz de curar a infeção, demonstrou resultados positivos no alívio de sintomas graves, sugerindo o seu uso como adjuvante no tratamento (Pisanti e Bifulco, 2017; Lee *et al.*, 2018).

O auge do uso medicinal desta planta na medicina ocidental ocorreu no final do século XIX e início do século XX. Nesse período, inúmeros laboratórios começaram a comercializar extratos ou tinturas de canábis. As suas aplicações terapêuticas foram resumidas no “Sajous’s Analytic Cyclopedia of Practical Medicine”, onde as suas indicações foram divididas em três áreas distintas: Sedativos e Hipnóticos; Analgésicos e para outros usos (Russo, 2007; Friedman e Sirven, 2017).

No entanto, no início do século XX, o uso de canábis para tratamento de doenças começou a entrar em desuso, o que pode ser atribuído a vários fatores, tais como a dificuldade em obter efeitos consistentes e replicáveis. Naquela época, o princípio ativo da canábis ainda não tinha sido isolado, e os medicamentos à base desta planta eram geralmente preparados na forma de tinturas ou extratos, em que a potência desses produtos variava consideravelmente de acordo com a origem da planta, idade e método de preparação da mesma. Essa variabilidade na potência tornava difícil para os médicos prescreverem doses precisas e previsíveis. Além disso, surgiram novas substâncias químicas sintéticas como, por exemplo, opioides e anti-inflamatórios não esteroides, com a mesma eficácia para o tratamento das principais indicações da canábis (Zuardi, 2006; Russo, 2007).

Em 1937, nos Estados Unidos da América, foi aprovada a lei “*Marihuana Tax Act*”, que obrigava ao pagamento de um imposto para cada negócio relacionado com a canábis, tanto para uso medicinal, como industrial. Apesar da referida lei não proibir o uso de canábis, a sua compra tornou-se demasiado dispendiosa, levando assim a que todas as investigações fossem suspensas. No entanto, o seu uso para efeitos recreativos aumentou, principalmente entre os jovens adultos, levando à sua proibição e classificação como substância de abuso em 1960 (Friedman e Sirven, 2017; Pisanti e Bifulco, 2017; Lee *et al.*, 2018).

Em 1964, Yehiel Gaoni e Raphael Mechoulam conseguiram identificar e isolar a estrutura química do principal canabinoide, mais propriamente o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -

THC), que levou a uma proliferação de estudos sobre os componentes ativos desta planta, sendo que em 1990 foram descobertos os recetores específicos para os canabinoides no sistema nervoso, ressurgindo desta forma o interesse nesta planta para fins medicinais (Russo, 2007).

Nas últimas duas décadas, para além do estudo das propriedades farmacológicas dos fitocannabinoides, os esforços de investigação têm-se concentrado no desenvolvimento de fármacos sintéticos capazes de interferir com o sistema endocanabinoide, potenciando ou bloqueando as suas funções, dependendo do contexto fisiopatológico. Entretanto, vários países alteraram as suas políticas em relação à canábis, promovendo leis que permitem o seu uso terapêutico bem documentado e despenalizando ou mesmo legalizando o seu uso recreativo (Zuardi, 2006; Russo, 2007; Pisanti e Bifulco, 2017).

Em Portugal encontra-se estabelecido desde 2018 um quadro legal com parâmetros para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais. Foi ainda elaborada uma lista das indicações terapêuticas consideradas adequadas para o uso de preparações e substâncias à base de canábis (DRE, 2018; INFARMED, 2019).

2.2 Caraterização botânica

De acordo com o sistema de classificação científico, a planta canábis pertence à ordem Rosales, família Cannabaceae, género *Cannabis*. O nome canábis significa “semelhante a cana”, enquanto o nome sativa significa “semeado”, ou seja, uma planta que é propagada a partir de sementes, e não de raízes (Russo, 2007; Preedy, 2016).

Schulte *et al.*, em 1974, descreveram três espécies dentro do género canábis, mediante os seus atributos: *Cannabis sativa* Linnaeus; *Cannabis indica* Lamarck e *Cannabis ruderalis* Janisch. Esta distinção levou a um debate entre os especialistas, uma vez que alguns defendiam que apenas existia uma espécie e que esta continha subespécies, e outros concordavam com a teoria da existência de três espécies distintas. Atualmente, é reconhecido que o género canábis é então monotípica e contém apenas uma única espécie: *Cannabis sativa* (Schultes *et al.*, 1974; Preedy, 2016).

Esta planta é considerada uma planta angiospérmica anual, de caule ereto e dióica, ou seja, os gâmetas masculinos e os gâmetas femininos são produzidos por indivíduos distintos; no entanto, pode ser monóica, em que as flores de ambos os sexos estão presentes na mesma planta. Tem a capacidade de crescer livremente em várias partes do mundo, principalmente em regiões temperadas e tropicais (Amaducci *et al.*, 2015).

Geralmente a planta feminina (Figura 1. A) possui um cálice com perianto unisseriado, carpelo dividido, longo e pontiagudo, estigma e cálice estreito, não exibindo corola. Além disso, é mais robusta que a planta macho, com caule mais fino e oco, e morre após o amadurecimento das sementes. Por outro lado, a planta masculina (Figura 1. B) apresenta um perianto dividido em cinco partes, folhas longas e pontiagudas, flores estaminadas com cinco sépalas e cinco estames eretos, e não apresenta corola. Normalmente é mais alta do que a fêmea e morre logo após a libertação do pólen (Garrido *et al.*, 2013; Amaducci *et al.*, 2015; Preedy, 2016; Bonini *et al.*, 2018).

Por sua vez, as sementes apenas são produzidas pelas plantas fêmeas e são pequenas nozes secas, botanicamente denominadas de aquénio; estas possuem massas muito variáveis, entre 2 e 70 gramas por 1000 sementes. Normalmente as sementes em plantas monóicas são menores do que em plantas dióicas. Já as plantas masculinas produzem grãos de pólen que necessitam do vento para serem transportados, e assim fertilizarem as plantas fêmeas, resultando na produção das sementes (Amaducci *et al.*, 2015; Preedy, 2016; Salentijn *et al.*, 2019).



Figura 1. Planta *Cannabis sativa* (A) Planta macho (B) Planta fêmea (adaptado de Bonini *et al.*, 2018).

A nível microscópico, a estrutura com maior relevância são os tricomas (Figura 2). Estes são divididos em dois grupos:

- a) Tricomas secretores ou glandulares: localizados nas plantas femininas e responsáveis pela síntese e armazenamento da maioria dos canabinoides. Distribuem-se pelas folhas, maioritariamente nas estruturas reprodutoras e podem ser de três tipos: capitados, sesséis e glandulares bulbosos.
- b) Tricomas tectores ou não glandulares: têm como função proteger a planta dos efeitos do vento, ataque de insetos, luz e temperatura. Estes não estão diretamente implicados na produção de canabinoides e terpenos. Geralmente encontram-se na face adaxial das folhas principais, conferindo assim um aspeto rugoso. São divididos em dois grupos: não cistolíticos e cistolíticos.

É importante mencionar que as plantas masculinas produzem poucos tricomas glandulares e, portanto, geram baixas quantidades de canabinoides e terpenos, sendo por isso pouco utilizadas para fins medicinais (Livingston *et al.*, 2020; Tanney *et al.*, 2021; Sutton *et al.*, 2023).

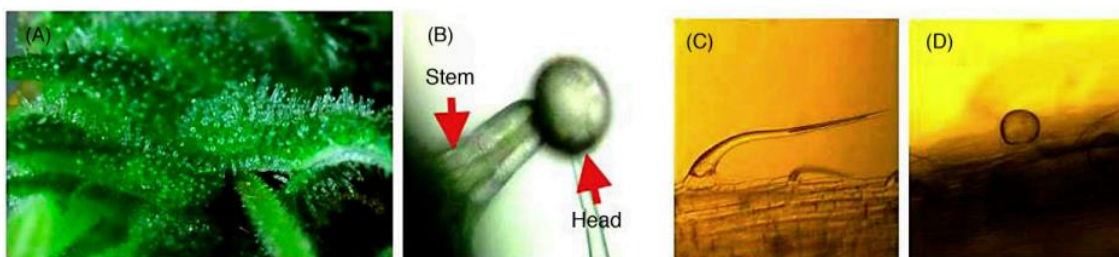


Figura 2. Diferentes tipos de tricomas: (A) Tricomas na flor (B) Tricoma capitado; (C) Tricoma séssil (D) Tricoma bulboso (adaptado de Preedy, 2016).

2.3 Composição química

A *Cannabis sativa* é caracterizada pela sua complexa composição química que inclui não só os fitocannabinoides, mas também terpenos, flavonoides, açúcares, composto nitrogenados (alcaloides), entre outros (Andre *et al.*, 2016; Solymosi e Köfalvi, 2017; Lal *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, o número total de compostos identificados na planta *Cannabis sativa* tem vindo a aumentar. Até ao momento foram identificados mais de 125 tipos de

canabinoides e 400 não canabinoides (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020; Al Ubeed *et al.*, 2022).

Atualmente, existem três tipos de canabinoides (de Brito Siqueira *et al.*, 2023):

- Endocanabinoides: substâncias endógenas que se ligam aos recetores canabinoides e estão presentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP);
- Fitocanabinoides: substâncias exógenas de origem vegetal que podem ser encontrados nas folhas e flores da planta;
- Canabinoides sintéticos: substâncias exógenas desenvolvidas em laboratório.

2.3.1 Fitocanabinoides

Os fitocanabinoides são caracterizados como sendo um conjunto de compostos que contêm vinte e um átomos de carbono (ou vinte e dois átomos de carbono no caso das formas carboxiladas). São compostos terpenofenólicos, quimicamente semelhantes aos terpenos devido à sua estrutura em forma de anel proveniente do geranyl pirofosfato (Clarke e Watson, 2007; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020; Radwan *et al.*, 2021). Apresentam efeitos fisiológicos, muitas vezes psicoativos, e contêm uma estrutura química caracterizada por frações de monoterpénos e alquilresorcinóis, como olivetol ou ácido olivetólico (Andre *et al.*, 2016; Solymosi e Köfalvi, 2017).

Estes compostos são biossintetizados através da reação de condensação do geranyl pirofosfato com o ácido olivetólico, que é catalisada pela enzima geranyl pirofosfato-olivetolato geranyl transferase (GOT), formando o ácido canabigerólico (CBGA) (de Meijer *et al.*, 2003). Posteriormente ocorre a conversão em ácido tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA), ácido canabidiólico (CBDA) e ácido canabicromico (CBCA) através das enzimas ácido tetrahydrocannabinólico sintase (Δ^9 -THCAS), ácido canabidiólico sintase (CBDAS), e ácido canabicromico sintase (CBCAS), respetivamente. Por fim, a partir das formas ácidas são formados os canabinoides neutros por meio da descarboxilação não enzimática, um processo que pode ocorrer durante o armazenamento da planta, devido ao

calor ou à luz, como representado na figura que se segue (figura 3) (Salentijn *et al.*, 2015; Andre *et al.*, 2016; Preedy, 2016; Breijyeh *et al.*, 2021; Radwan *et al.*, 2021).

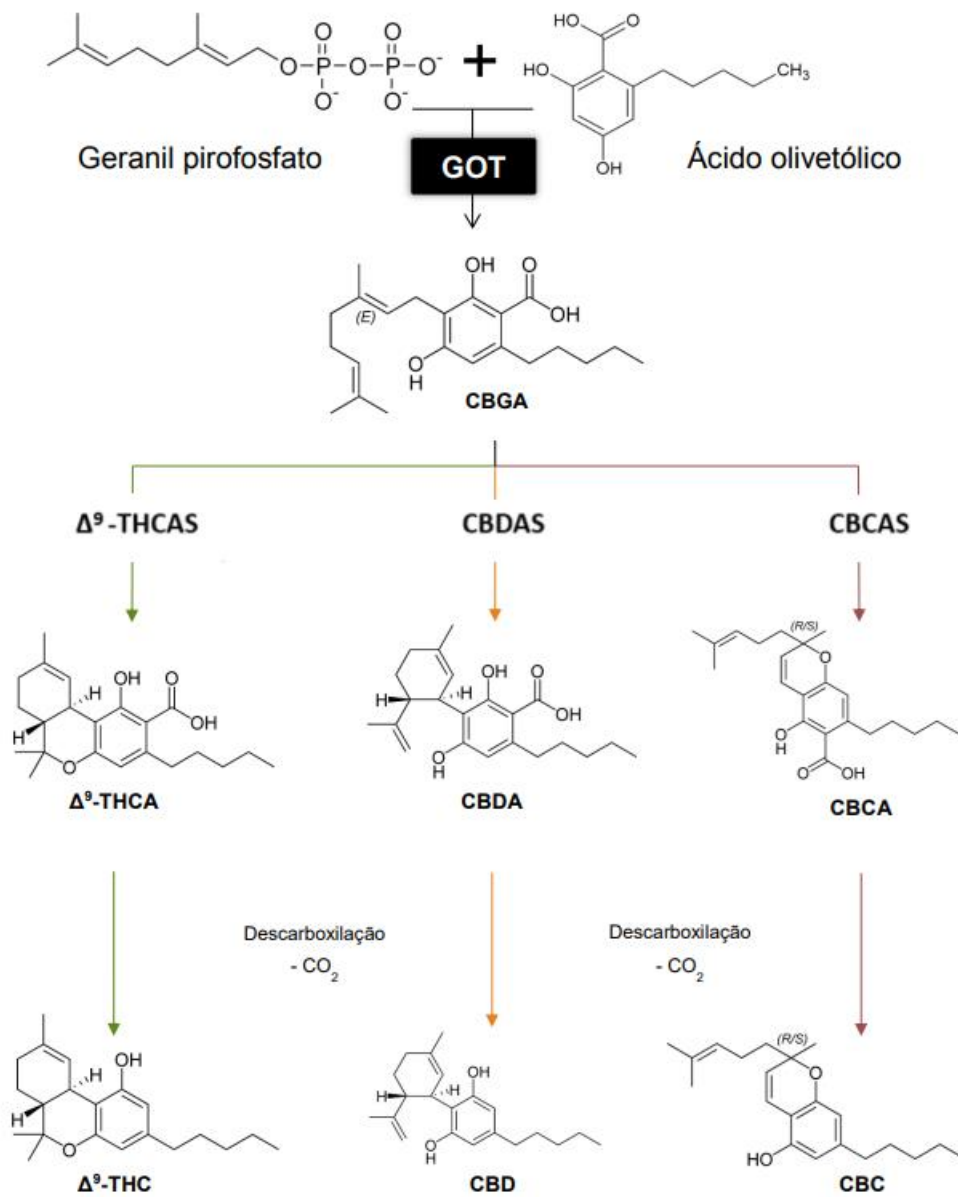


Figura 3. Biossíntese dos principais canabinoides presentes na *Cannabis sativa* (adaptado de Preedy, 2016).

Os fitocanabinoides identificados na planta *Cannabis sativa* podem ser classificados em onze subclasses, sendo elas: delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabinodiol (CBND), canabielsoína (CBE), canabicitolol (CBL), canabinol

(CBN), canabitriol (CBT) e canabinoides diversos, cujas concentrações na planta estão relacionadas com as condições de crescimento, como humidade, temperatura, radiação ultra-violeta e nutrientes do solo. No entanto, merecem destaque os dois canabinoides mais abundantes e com maior interesse terapêutico: delta-9-tetrahydrocannabinol e canabidiol (Morales *et al.*, 2017; Amin e Ali, 2019; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020).

i. Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

O Δ^9 -THC, apresentado na figura 4, é o principal fitocanabinoide e exibe propriedades psicoativas, além de outras propriedades farmacológicas. Este composto é um óleo resinoso altamente lipofílico de cor amarela. A partir de uma perspetiva farmacológica, o Δ^9 -THC é um agonista parcial (não tem a capacidade de induzir a ativação na sua totalidade de forma obter uma resposta máxima) de ambos os recetores canabinoides: CB₁ que é modulador dos efeitos psicoativos, causando ansiedade, paranoia, alteração da perspetiva e défices cognitivos, e CB₂ que é modulador dos efeitos imunológicos e anti-inflamatórios (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Jones e Vlachou, 2020).

Entre os vários efeitos farmacológicos deste composto destacam-se: i) as propriedades analgésicas na dor crónica e neuropática; ii) a estimulação do apetite em pacientes com cancro; iii) a redução das náuseas e vómitos em pacientes a realizar quimioterapia; iv) efeitos benéficos em pacientes com síndrome de Tourette e v) melhoria da qualidade de sono (Izzo *et al.*, 2009; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020).

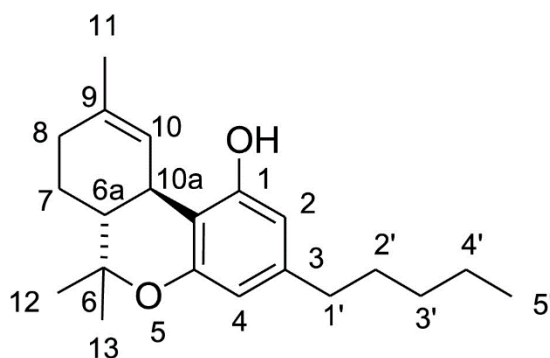


Figura 4. Estrutura química do Δ^9 -THC (adaptado de Lal *et al.*, 2021).

ii. Canabidiol (CBD)

O canabidiol (CBD) é o principal fitocanabinoide não psicoativo presente na planta canábis, apresentando também grande importância terapêutica. Em 1963, Mechoulam e Shvo isolaram o composto e estabeleceram a sua estrutura. Apesar da semelhança estrutural com o Δ^9 -THC, o CBD (figura 5) não ativa os recetores CB₁ e CB₂, daí não ter efeitos psicoativos (Elsohly e Slade, 2005; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020).

O CBD é alvo de constantes estudos experimentais que demonstram o seu vasto espectro terapêutico e o seu efeito sinérgico, em doses reguladas com o Δ^9 -THC. Tem propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas, analgésicas, antipsicóticas, anticonvulsivantes, antioxidantes, antieméticas, neuro-protetoras e antitumorais. Foi sugerido também grande potencial para o tratamento da epilepsia, abuso e dependência de substâncias, esquizofrenia, stress pós-traumático, depressão, Parkinson e Alzheimer (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020; Legare *et al.*, 2022).

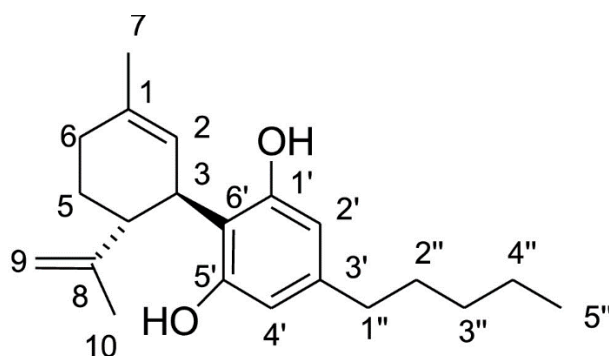


Figura 5. Estrutura química do CBD (adaptado de Lal *et al.*, 2021).

2.3.2 Terpenos

Nas moléculas encontradas na canábis constam também cerca de 120 terpenos que são os principais constituintes dos óleos essenciais excretados pelos tricomas glandulares, sendo responsáveis pelo aroma característico da planta *C. sativa* e conferindo proteção contra os insetos (Sommano *et al.*, 2020).

A maioria dos terpenos presentes na canábis são classificados como:

- Monoterpenos:

- α -pineno e o β -pineno: inibem a atividade da acetilcolinesterase no cérebro, minimizando a disfunção cognitiva induzida pela intoxicação de THC e auxiliam a memória (Booth e Bohlmann, 2019; Sommano *et al.*, 2020);
- β -mirceno: possui efeito analgésico, estimulando a libertação de opioides endógenos por meio do mecanismo dependente do recetor α 2-adrenérgico. Apresenta também efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020; Sommano *et al.*, 2020);
- D-limoneno: apresenta baixa afinidade para os recetores canabinoides, possuindo a capacidade de aumentar os níveis de serotonina e dopamina, tendo assim efeitos ansiolíticos. Além disso, possui propriedades como anti-tumoral, antifúngico, antibacteriano e imunoestimulador (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020; Sommano *et al.*, 2020; Radwan *et al.*, 2021).
- Sesquiterpenos:
 - β -cariofileno: é um dos compostos mais presente na planta canábis e em extratos da mesma, especialmente após a descarboxilação pelo calor. É um agonista do recetor CB₂, mas não apresenta efeitos psicoativos. É responsável pelos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, anti-tumorais, antifúngicos, antibacterianos, antidepressivos, antioxidantes e gastroprotetores (Sommano *et al.*, 2020; Radwan *et al.*, 2021).

Além dos terpenos, a *Cannabis sativa* contém também uma variedade de compostos fenólicos, como os flavonoides, que atuam como antioxidantes, protegendo a planta contra o *stress* oxidativo e contribuindo para o seu pigmento característico. Foram descritos mais de 20 flavonoides com propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e anti-tumorais.

2.4 Sistema endocanabinoide

Embora a planta *Cannabis sativa* tenha sido utilizada há milhares de anos, tanto a nível recreativo como medicinal, foi apenas em 1964 que os químicos Yehiel Gaoni e Raphael

Mechoulam identificaram e isolaram o componente psicoativo da planta, o Δ^9 -THC. Esta descoberta levou a uma extensa pesquisa dos compostos presentes na planta, culminando na identificação dos seus recetores no organismo, designados recetores canabinoides 1 (CB₁) e 2 (CB₂). A designação “CB”, referente a *cannabinoid binding*, foi atribuída pelo subcomité de nomenclatura e classificação de recetores canabinoides da IUPHAR (*The International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) (Lee *et al.*, 2018; Murillo-Rodriguez *et al.*, 2020).

O sistema endocanabinoide representa um sistema neuromodulatório fisiológico vital envolvido na regulação da homeostase, com recetores amplamente expressos em muitos tecidos do corpo, sendo essencialmente composto por três componentes principais:

1. Os recetores de canabinoides distribuídos por vários órgãos e tecidos;
2. Os ligandos endógenos que interagem com os recetores mencionados anteriormente;
3. As enzimas que estão envolvidas na síntese ou degradação dos ligandos (Sinclair, 2016).

Assim o sistema endocanabinoide está envolvido em várias funções biológicas, incluindo processos cognitivos, controlo comportamental, memória, controlo motor, sensação de dor, apetite, entre outros (Di Marzo, 2009; Le Boisselier *et al.*, 2017). Abrangendo uma ampla gama de processos fisiológicos sob o controlo homeostático, a descoberta deste sistema é potencialmente uma das mais significativas nos campos da medicina e fisiologia no último século (Sinclair, 2016).

Na década de 1980, William Devane e Allyn Howlett foram os primeiros a adotar a hipótese da existência de recetores canabinoides. Tal ocorreu quando descobriram que os análogos sintéticos do Δ^9 -THC tinham a capacidade de se ligarem a locais específicos nas membranas das células cerebrais. Essa ideia foi mais tarde confirmada pelo reconhecimento desses locais no cérebro de ratos e pela clonagem do primeiro recetor canabinoide, denominado CB₁ (Finn *et al.*, 2021).

Os recetores CB₁ são reconhecidos por serem recetores acoplados à proteína G, e surgem maioritariamente no sistema nervoso central, com predomínio nos terminais dos neurónios dos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, neocórtex, hipotálamo e córtex

límbico, e medeiam os principais efeitos psicotrópicos dos canabinoides (Sachs *et al.*, 2015; Lu e Mackie, 2016). É relevante referir que estas regiões do cérebro estão envolvidas na atividade motora, coordenação, memória de curto prazo, função executiva, apetite e sedação, respetivamente (Sachs *et al.*, 2015). Embora estes recetores se encontrem também presentes em densidades significativas em determinadas áreas como tronco cerebral, medula espinhal e nervos periféricos, não são encontrados nas regiões dos centros respiratórios (Robson, 2014), explicando assim a baixa toxicidade e o baixo risco de sobredosagem (Dinis-Oliveira, 2014). Por último, os recetores CB₁ também estão presentes em menores quantidades em diversos tecidos periféricos e células, tais como tecido cardiovascular, trato gastrointestinal, fígado, sistema reprodutivo, músculos, ossos e pele (Le Boisselier *et al.*, 2017).

Mais tarde, em 1993, foi clonado um segundo recetor, a partir de uma linha celular pró-mielocítica, recebendo a designação de CB₂ (Pertwee, 2006; Lee *et al.*, 2018). Estes recetores também estão acoplados à proteína G (Pertwee, 2006; Baron, 2018), e são encontrados sobretudo em células do sistema imunitário, como leucócitos, baço, amígdalas, medula óssea, timo, linfócitos B e T, monócitos, células NK (*natural killer*) e mastócitos (Vučković *et al.*, 2018; Spanagel, 2020). Estes têm como função a regulação da libertação de citocinas e da migração de neutrófilos e macrófagos, colaborando para a redução dos processos inflamatórios e a modulação da dor neuropática (Niu *et al.*, 2017; Vučković *et al.*, 2018). Além disso, a ativação dos recetores CB₂ em queratinócitos estimula a libertação de β-endorfina, que atua nos recetores opioides μ em neurónios sensoriais periféricos para inibir a nociceção (Ibrahim *et al.*, 2005). Por fim, estes recetores também estão presentes no tecido pulmonar, uterino e ósseo, incluindo osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. Foi demonstrado que mutações ou polimorfismos no recetor CB₂ estão relacionados com o aparecimento de osteoporose em humanos; além disso pesquisas efetuadas em ratinhos *knock-out* para o recetor CB₂ mostraram perda acelerada de massa óssea trabecular associada ao envelhecimento (Russo e Marcu, 2017).

Embora as evidências da existência de recetores canabinoides e a compreensão das suas vias de sinalização tenham sido suficientes para estabelecer a sua importância biológica, a identificação dos seus ligandos endógenos foi fundamental para compreender a sua pertinência funcional (Martin, 2007; Grotenhermen e Müller-Vahl, 2012).

A N-araquidoniletanolamida (AEA) foi o primeiro endocanabinoide a ser caracterizado, em 1992, e foi apelidado de anandamida, a partir do sânscrito *ananda*, que significa “felicidade”, e de “amida” devido ao seu grupo químico (Saito *et al.*, 2010). O segundo ligando foi descoberto somente em 1995 e recebeu o nome de 2-araquidonilglicerol (2-AG), sendo o endocanabinoide presente em maior concentração no cérebro (Pertwee, 2010; Joshi e Onaivi, 2019). Até o momento, cerca de 200 endocanabinoides já foram identificados; no entanto, a AEA e o 2-AG continuam a ser os de maior relevância (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2017).

Todos os endocanabinoides identificados até agora são derivados (amidas, ésteres e até éteres) de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, especificamente do ácido araquidónico, e mostram seletividade variada para os dois recetores canabinoides, bem como para outros alvos moleculares (Di Marzo *et al.*, 2004). A AEA atua como um agonista parcial dos recetores CB₁ e CB₂ (Sinclair, 2016), mostrando uma afinidade significativamente superior pelo recetor CB₁, em comparação com o recetor CB₂ (Tsuboi *et al.*, 2018; Joshi e Onaivi, 2019). É principalmente encontrada em regiões do cérebro humano, como o hipocampo, corpo estriado e cerebelo, onde os recetores CB₁ são abundantes. Isso explica o seu papel fisiológico em funções controladas por essas áreas, incluindo a memória, sono, dor e fome. Em contrapartida, o 2-AG atua como um agonista total nos recetores CB₁ e CB₂, embora a sua afinidade seja considerada de baixa a moderada. No entanto, devido à sua predominância no cérebro, em comparação com a anandamida, acredita-se que seja o principal composto natural que se liga aos recetores canabinoides no sistema nervoso central (Di Marzo e De Petrocellis, 2012).

Em conclusão, os recetores CB₁ e CB₂ permitem a ligação não apenas de canabinoides produzidos endogenamente (ou seja, endocanabinoides), mas também de fitocanabinoides e canabinoides sintéticos, e interferem com várias vias de sinalização de forma a exercerem os seus efeitos nos diferentes órgãos (Sinclair, 2016).

2.4.1 Mecanismo de ação farmacológica

É geralmente reconhecido na literatura que estes dois ligandos são sintetizadas a partir de precursores lipídicos nas membranas, em resposta a estímulos, sejam eles fisiológicos ou patológicos (Fowler, 2013; Lu e Mackie, 2016). A biossíntese de ambos ocorre nos

neurónios pós-sinápticos, após o influxo de cálcio, seguido da ativação de enzimas responsáveis pela sua formação; no entanto os seus metabolismos seguem diferentes vias (Zou e Kumar, 2018). Em resumo, a AEA é produzida a partir de precursores de fosfolípidos membranares (N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE)), principalmente através da ação sequencial da N-aciltransferase e da fosfolipase D específica para N-acil-fosfatidiletanolaminas (Di Marzo, 2011; Rahman *et al.*, 2014). Por outro lado, a produção de 2-AG é principalmente conduzida por duas lipases de diacilglicerol (DAGL α/β) ao hidrolisar o diacilglicerol da membrana (Di Marzo, 2011). Após a produção de AEA e de 2-AG, estes têm a capacidade de se ligar ao transportador de membrana dos endocanabinoides e tornam-se assim acessíveis para ativar os recetores canabinoides situados nas terminações pré-sinápticas.

Os endocanabinoides (AEA e 2-AG) propagam-se de forma retrógrada em direção aos terminais pré-sinápticos, assim como os canabinoides exógenos, como o Δ^9 -THC, o dronabinol e a nabilona, ocorrendo assim a ligação e ativação dos recetores CB₁ acoplados à proteína G pré-sináptica. Quando ocorre esta ligação de fitocanabinoides e endocanabinoides aos recetores CB₁ desencadeia-se a ativação e libertação da proteína G da família G_{i/o}, levando assim à inibição da adenilciclase (AC), resultando na redução da formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e da atividade da proteína cinase A (PKA). Com a libertação das proteínas G_{i/o} ocorre a abertura dos canais de K⁺, originando uma hiperpolarização dos terminais pré-sinápticos, e conseqüente fecho dos canais de Ca²⁺ impedindo a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios armazenados, como por exemplo o glutamato, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a 5-hidroxitriptamina (5-HT). Assim que os neurotransmissores são libertados, estes difundem-se e ligam-se aos recetores pós-sinápticos. A AEA e o 2-AG são então recapturados nos terminais nervosos presumivelmente por meio de um transportador especializado, e sofrem degradação (Abramovici *et al.*, 2018).

Devido à rápida recaptura, e subsequente degradação enzimática intracelular, o seu efeito é considerado curto (Di Marzo, 2009; Rahman *et al.*, 2014). Relativamente ao processo de degradação da anandamida, este ocorre através da hidrolase das amidas de ácidos gordos (FAAH), que tem a capacidade de clivar a anandamida em ácido araquidónico e etanolamina na membrana pós-sináptica. Porém, existem outras vias para o catabolismo da anandamida, em que esta pode sofrer oxidação por ação da enzima cicloxigenase 2 (COX-2), de lipoxigenases ou através do sistema citocromo P450 (Rahman *et al.*, 2014;

Iannotti *et al.*, 2016). Quanto ao 2-AG, a principal enzima encarregue da sua hidrólise é a lipase de monoacilglicerol (MAGL), que o divide em ácido araquidónico e glicerol na membrana pré-sináptica (Iannotti *et al.*, 2016). O mecanismo de ação dos endocanabinoides está esquematicamente representado na figura 6.

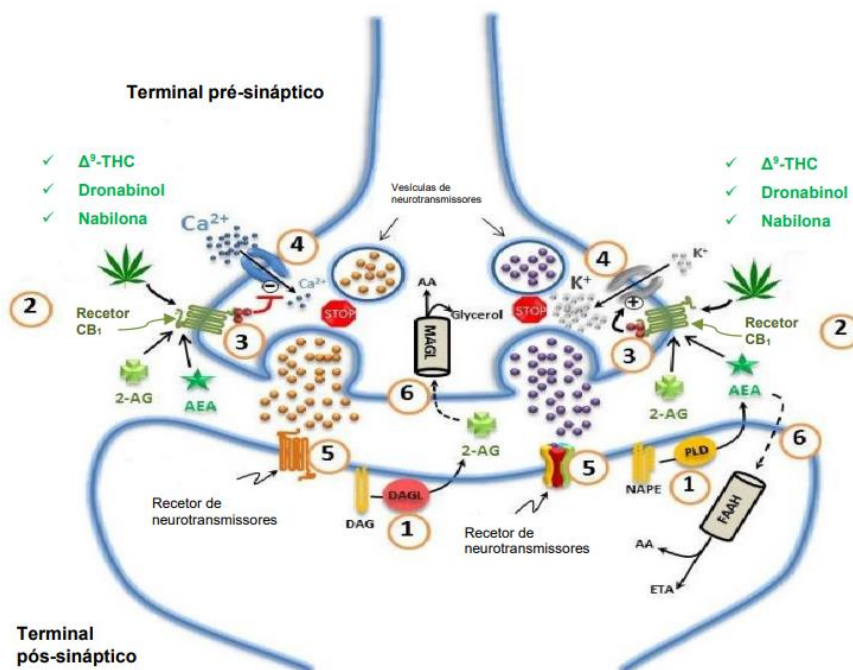


Figura 6. O sistema endocanabinoide no sistema nervoso (adaptado de Abramovici *et al.*, 2018).

1. Produção de endocanabinoides; 2. Difusão retrógrada de AEA e de 2-AG para os terminais pré-sinápticos; 3. Ativação dos receptores CB₁ acoplados à proteína G; 4. Hiperpolarização dos terminais pré-sinápticos e fecho dos canais de Ca²⁺; 5. Libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios; 6. Catabolismo: a AEA e o 2-AG reentram nos terminais e são catabolizados por enzimas específicas.

Como mencionado anteriormente, os receptores CB₁ e CB₂ fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G, mais especificamente às proteínas G_{i/o}, e são codificados pelos genes *CNR1* e *CNR2*, respetivamente (Zou e Kumar, 2018). Esta família de receptores é composta por sete α-hélices que transitam a membrana celular (domínios transmembranares), exibindo o terminal amina no meio extracelular e o terminal carboxilo no meio intracelular. Este último tem a função de difundir o sinal de ativação que se origina no domínio extracelular do recetor (Howlett, 2005).

Como referido, os endocanabinoides são lípidos derivados de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, principalmente do ácido araquidónico. São produzidos apenas quando são necessários (*on demand*), no momento que ocorre uma lesão tecidual, normalmente devido ao aumento da concentração intracelular de cálcio, a partir de precursores fosfolipídicos (Śmiarowska *et al.*, 2022). Estes compostos agem como moléculas sinalizadoras através da ligação aos recetores canabinoides, seguindo um processo de sinalização retrógrada. Ao contrário do que é típico, o estímulo é libertado nos neurónios pós-sinápticos, onde se dá a síntese dos endocanabinoides. Posteriormente, esses endocanabinoides ligam-se então ao transportador membranar de endocanabinoides (EMT), ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinoides localizados nas terminações dos neurónios pré-sinápticos (Saito *et al.*, 2010; Lu e Mackie, 2021).

Nos neurónios, quando um ligando endógeno interage com o recetor CB₁, ocorre a ativação da proteína G_i, que é o primeiro componente da transdução de sinais, resultando na inibição da atividade da enzima AC, o que por sua vez, inibe a produção de AMPc, afetando assim a transdução do sinal intracelular e a atividade da PKA (Castillo *et al.*, 2012). Posteriormente, ocorre a ativação de canais de potássio conduzindo assim à sua entrada, o que diminui o impulso nos neurónios pré-sinápticos. Quando este canal de potássio se abre, a força resultante (gradiente elétrico e de concentração) provoca um efluxo de potássio e a perda de cargas positivas da célula, levando a uma diminuição da excitabilidade (hiperpolarização). Além disso, ocorre a inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando numa redução da excitabilidade pré-sináptica e na diminuição da libertação de neurotransmissores (Vučković *et al.*, 2018).

No entanto, nos últimos anos, algumas publicações têm evidenciado a presença do recetor CB₁ noutras estruturas do SNC, como em neurónios pós-sinápticos, onde a sinalização pode ser autócrina, e em astrócitos, onde a sinalização pode ser indiretamente pré-sináptica ou pós-sináptica. Porém, esses mecanismos não estão completamente compreendidos, sendo a teoria da sinalização retrógrada amplamente aceite (Castillo *et al.*, 2012; Le Boisselier *et al.*, 2017).

Além dos recetores canabinoides mencionados, sabe-se atualmente que a anandamida também exerce função de agonista dos recetores TRPV₁, sendo assim considerada um “endovaniloide”. Estes recetores são encontrados em neurónios periféricos aferentes, conhecidos como nociceptores, em que quando ocorre a sua ativação, têm a capacidade de

regular a transmissão sináptica associada à nociceção (Ross, 2003; Castillo *et al.*, 2012). Os recetores TRPV₁ também são expressos em neurónios pós-sinápticos no SNC, os quais desempenham um papel na regulação de fenómenos de plasticidade sináptica de longa duração, como a depressão de longo prazo (LTD) e potenciação de longo prazo (LTP). No entanto, os efeitos da ação da anandamida no recetor TRPV₁ requerem estudos científicos adicionais para uma compreensão mais aprofundada (Di Marzo, 2010).

2.5 Efeito *entourage*

C. sativa, como mencionado anteriormente, contém uma vasta gama de compostos na sua composição, podendo então gerar-se o chamado efeito *entourage*. Em 1998, os professores Raphael Mechoulam e Shimon Ben-Shabat perceberam que havia uma interação complexa entre os diferentes compostos químicos presentes na planta, e que estes trabalhavam em conjunto produzindo efeitos terapêuticos mais potentes do que se fossem usados isoladamente (Russo, 2011). Este efeito ainda não é totalmente compreendido, mas vários estudos indicam que o endocanabinoide 2-araquidonilglicerol interage com ésteres de 2-araquidonilglicerol, os quais não se ligam nem ativam os recetores canabinoides CB₁. No entanto, esses ésteres podem potencializar os efeitos do 2-araquidonilglicerol nesse recetor, amplificando os efeitos típicos dos canabinoides (Ben-Shabat *et al.*, 1998; Cogan, 2020).

Um estudo científico multicêntrico, duplo-cego e randomizado, publicado em 2009, teve como objetivo avaliar a eficácia de um extrato contendo 2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD em comparação com um extrato de Δ^9 -THC puro (2,7 mg) e um placebo (composto apenas por excipientes e corantes) no alívio da dor em pacientes com cancro avançado. O estudo incluiu 177 pacientes com dor moderada a grave, apesar de já estarem em tratamento com opioides. Com esta investigação, foi possível concluir que, após duas semanas de tratamento com o extrato contendo Δ^9 -THC e CBD, houve uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com o grupo que recebeu o placebo e o grupo que recebeu apenas Δ^9 -THC. Com estes resultados os cientistas conseguiram evidenciar uma sinergia entre o Δ^9 -THC e o CBD e concluíram que o CBD pode potenciar o poder analgésico do Δ^9 -THC por meio de um forte antagonismo inverso nos recetores CB₂, o que pode produzir efeitos anti-inflamatórios, juntamente com sua capacidade de

inibir a migração de células imunitárias. Além disso, o CBD pode modular os efeitos indesejados do Δ^9 -THC por meio de antagonismo nos recetores CB₁, o que potencialmente proporcionaria um perfil de melhor segurança para este extrato quando usado de forma crónica (Johnson *et al.*, 2010; Al-Khazaleh *et al.*, 2024).

2.6 Enquadramento legal em Portugal

Anualmente, o mapa de países onde o uso de canábis para fins medicinais é legal está em constante expansão. Embora haja muitas incertezas em relação à legalização do uso desta planta para fins recreativos, e até ao presente momento poucos países tenham regulamentado essa prática, é evidente que existe um consenso crescente para o seu uso terapêutico. A situação política em relação ao uso medicinal da canábis está em evolução na Europa, mas a disponibilidade de produtos e os quadros regulamentares ainda apresentam disparidades, como apresentado na figura 7 (Merino, 2021).

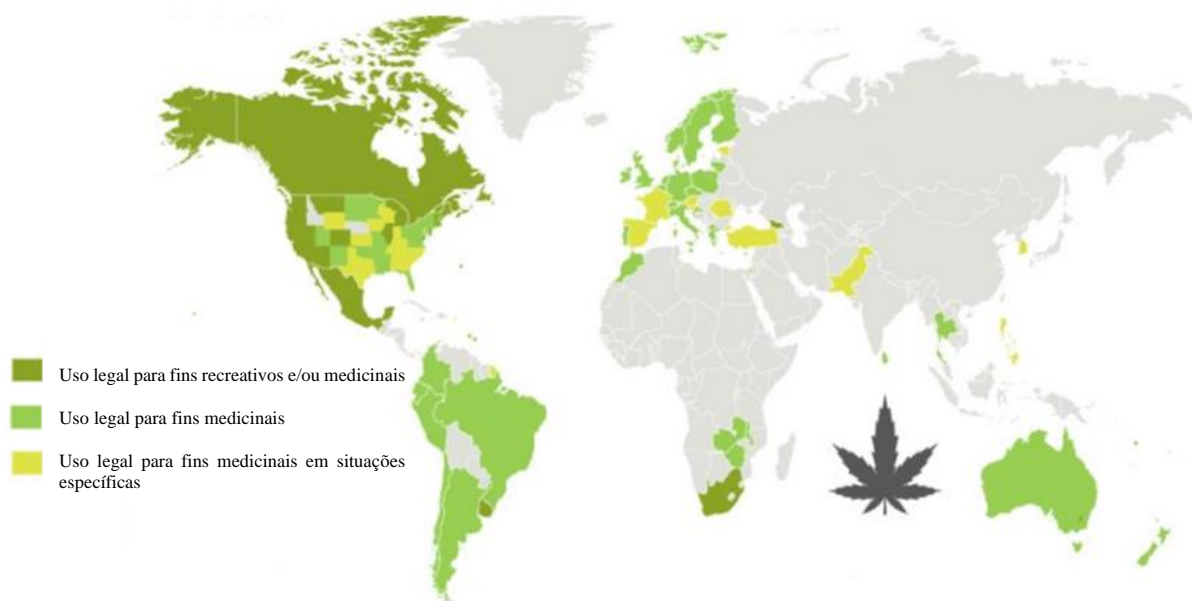


Figura 7. Mapa figurativo dos países onde é legal o uso medicinal e/ou recreativo (adaptado de Merino, 2021).

Importa compreender a posição da canábis em Portugal no que concerne à legislação. Como em muitos países, a trajetória política de drogas em Portugal começou a ser delineada na primeira metade do século XX, com a incorporação na legislação nacional

das disposições e recomendações instituídas pela Convenção Internacional do Ópio, assinada em Haia em 23 de janeiro de 1912. Portanto, a primeira legislação portuguesa sobre drogas remonta a 1924, com a promulgação da Lei n.º 1687, que foi regulamentada pelo Decreto n.º 10375 em 9 de dezembro (SICAD, 2019).

Além de outras medidas de grande importância, uma das principais mudanças implementadas pela Estratégia Nacional foi a descriminalização do consumo de todas as substâncias psicoativas. Tal foi realizado através da promulgação da Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro, que define o regime legal aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como à proteção sanitária e social das pessoas que as consomem sem prescrição médica (DRE, 2000). Mais tarde, o Decreto-Lei n.º 130-A/2001 de 23 de abril, tornou o consumo de droga bem como a sua aquisição e posse para uso pessoal, não sujeitos a penalização criminal (DRE, 2001).

Em 2018, a Assembleia da República aprovou a Lei n.º 33/2018 de 18 de julho, que definiu o enquadramento legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais. O Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, procedeu à sua regulamentação (DRE, 2018). Tendo em consideração as características destes produtos, a prescrição de produtos contendo canábida só é permitida quando os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não produzem o efeito desejado. As indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED, conforme a deliberação n.º 11/CD/2019 são referidas de seguida (INFARMED, 2019):

- 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;
- g) Glaucoma resistente à terapêutica”.

Neste momento em Portugal existem dez preparações com AIM (Autorização de Introdução no Mercado), no entanto nem todas apresentam formas farmacêuticas comercializadas.

Tabela 1. Medicamentos com AIM aprovada em Portugal (adaptado de INFARMED, 2022, 2024a, 2024b, 2024c)

Nome do medicamento	Substância ativa	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular da AIM	Comercialização
Epidyolex [®]	CBD	Solução Oral	100 mg/mL	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.	Não existem apresentações comercializadas em Portugal
Satalliv [®]	CBD	Solução Oral	10 mg/mL	Ferraz, Lynce, Especialidades Farmacêuticas, S.A.	Pelo menos uma apresentação comercializada
Satalliv [®]	Δ^9 -THC + CBD, flor de <i>Cannabis sativa</i>	Solução Oral	2 mg/mL + 10 mg/mL		Não existem apresentações comercializadas em Portugal
Satalliv [®]	Δ^9 -THC + CBD, flor de <i>Cannabis sativa</i>	Solução Oral	25 mg/mL + 25 mg/mL		Não existem apresentações comercializadas em Portugal
Satalliv [®]	Δ^9 -THC + CBD, flor de <i>Cannabis sativa</i>	Solução Oral	5 mg/mL + 20 mg/mL		Não existem apresentações comercializadas em Portugal
Sativex [®]	Δ^9 -THC + CBD, preparação de Fármacos Vegetais	Solução para pulverização bucal	27 mg/mL + 25 mg/mL	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.	Pelo menos uma apresentação comercializada
Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20 [®]	Δ^9 -THC + CBD, preparação de Fármacos Vegetais	Solução oral	5 mg/mL + 20 mg/mL	Tilray Portugal Unipessoal, Lda.	Pelo menos uma apresentação comercializada
Tilray Solução Oral THC 10 CBD 10 [®]	Δ^9 -THC + CBD, preparação de Fármacos Vegetais	Solução oral	10 mg/mL + 10 mg/mL	Tilray Portugal Unipessoal, Lda.	Pelo menos uma apresentação comercializada
Tilray Flor Seca THC 18 [®]	Δ^9 -THC + CBD, preparação de Fármacos Vegetais	Substância para inalação por vaporização	18 % + \leq 1,0 %	Tilray Portugal Unipessoal, Lda.	Pelo menos uma apresentação comercializada
Hexacan – Hexa 01 Alto THC 20% [®]	Δ^9 -THC + CBD, flor de <i>Cannabis sativa</i>	Substância para inalação por vaporização	20 % + \leq 1,0 %	Portocanna S.A.	Não existem apresentações comercializadas em Portugal

Como descrito na Tabela 1, apenas cinco preparações à base da planta estão em circulação no mercado português. Começando pelo Sativex[®], este foi aprovado pelo INFARMED a 7 de junho de 2012 e consiste num extrato alcoólico da planta com 27 mg/mL de Δ^9 -THC e 25 mg/mL de CBD, em que a sua forma farmacêutica é uma solução para pulverização bucal. Este medicamento é utilizado no alívio dos sintomas relacionados com a rigidez muscular na esclerose múltipla. Esta rigidez é também chamada de “espasticidade”, o que significa que existe um aumento do tónus muscular que faz com que os pacientes sintam os músculos mais duros ou rígidos, sendo então mais difícil moverem-se. Em termos de classificação terapêutica, está classificado como pertencente ao grupo dos analgésicos e antipiréticos; assim sendo, é comercializado nas farmácias com um PVP (preço de venda ao público) com o valor máximo de 475,27 €, sendo que, como pertence a este grupo farmacêutico, tem uma comparticipação de 37%, estando contemplado no escalão C de comparticipação (DRE, 2010; INFARMED, 2022).

A segunda substância à base de canábis a ser comercializada em Portugal foi a Tilray Flor Seca THC 18[®], tendo sido aprovada a 27 de janeiro de 2021. Este medicamento baseia-se em flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa L.* e é composto por 18% de THC e por uma concentração igual ou inferior a 1% de CBD, sendo administrado por via inalatória. Em Portugal, este fármaco está indicado para adultos com mais de 25 anos e, no que diz respeito a indicações terapêuticas, as inflorescências com um teor elevado de delta-9-tetrahydrocannabinol podem ser usadas para a redução de náuseas e vômitos que resultem de quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH (vírus da imunodeficiência humana) e medicação para a hepatite C, estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) e glaucoma resistente à terapêutica. Já as inflorescências com um teor elevado de delta-9-tetrahydrocannabinol ou com um teor equilibrado de delta-9-tetrahydrocannabinol e canabidiol estão indicadas para o alívio da dor crónica, síndrome de Gilles de la Tourette e na espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula. É de notar que este medicamento não está aconselhado no tratamento de epilepsia e tratamento de distúrbios convulsivos graves na infância, como o Dravet e síndromes de Lennox Gastaut, uma vez que estes distúrbios necessitam de um elevado teor de CBD. Ao contrário do Sativex[®], esta substância está classificada como pertencendo ao grupo de outros medicamentos com ação no SNC;

assim, este não apresenta nenhuma comparticipação no momento da sua compra, sendo o seu PVP máximo de 150,87 € (INFARMED, 2021).

A 7 de março de 2024, foram introduzidas no mercado português duas novas apresentações, sendo uma delas a Satalliv[®] que se apresenta no mercado como uma solução oral obtida através da extração da flor da planta *Cannabis sativa L.* Nesta apresentação, a substância ativa é o canabidiol, na concentração de 10 mg/mL, e, uma vez que este medicamento contém um elevado teor de CBD, tem como indicações terapêuticas todas as referidas anteriormente, incluindo o tratamento de epilepsia e tratamento de distúrbios convulsivos graves na infância, como o Dravet e síndromes de Lennox Gastaut. Esta substância está igualmente incluída nos medicamentos com ação no SNC; desta forma este também não tem qualquer tipo de comparticipação e o seu PVP máximo é de 98,00 € (INFARMED, 2024a). A segunda apresentação aprovada nesta data foi a Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20[®] que se apresenta no mercado também como sendo uma solução oral, obtida por extração de substâncias à base da planta *Cannabis sativa L.*, com uma concentração de 5 mg/mL de Δ^9 -THC e de 20 mg/mL de CBD. Este fármaco está indicado para adultos com idade superior a 25 anos e, uma vez que é uma solução oral com um teor predominante em CBD, está indicado para o alívio de náuseas e vômitos, estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, glaucoma resistente à terapêutica, dor crónica, síndrome de Gilles de la Tourette e espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula. Esta substância, apesar de estar classificada como pertencente ao grupo dos analgésicos e antipiréticos, não tem qualquer tipo de comparticipação; assim, no momento da sua aquisição nas farmácias portuguesas, apresenta um PVP máximo de 154,16 € (INFARMED, 2024b).

A 12 de julho de 2024, o INFARMED aprovou a comercialização do Tilray Solução Oral THC 10 CBD 10[®] em Portugal. Este medicamento apresenta-se no mercado como sendo uma solução oral, obtida por extração de substâncias à base da planta *Cannabis sativa L.*, com uma concentração de 10 mg/mL de Δ^9 -THC e de 10 mg/mL de CBD sendo aprovada para as mesmas indicações do medicamento anteriormente referido, e de igual forma sem qualquer tipo de comparticipação, mesmo estando classificada como pertencente ao grupo de analgésicos e antipiréticos; assim, no momento da sua aquisição nas farmácias portuguesas, apresenta um PVP máximo de 154,16 € (INFARMED, 2024c).

III. DOR CRÓNICA

A dor crónica impacta negativamente a vida de quase 2 mil milhões de pessoas em todo o mundo, incluindo aproximadamente 37% dos adultos em Portugal (Antunes *et al.*, 2021). Foi definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial” (IASP, 2020). A dor, enquanto sintoma clínico, tornou-se num tema grave de saúde pública pela sua frequência e capacidade de causar sofrimento e incapacidade, mas principalmente pelas graves consequências ao nível pessoal, familiar e social (Azevedo *et al.*, 2012).

A dor é uma experiência única, subjetiva e intransmissível. Cada indivíduo possui a sua própria interpretação da dor, influenciada por aspetos biológicos, psicológicos, sociais, emocionais, culturais e espirituais (Monteiro e Reis-Pina, 2013; Mills *et al.*, 2019). A dor crónica é definida como uma dor persistente ou recorrente por pelo menos 3 a 6 meses, frequentemente prolongando-se para além da cicatrização da lesão inicial ou manifestando-se na ausência de lesão evidente, resultando em limitações e incapacidades que afetam a vida laboral, social e familiar, e pode ser causada por uma vasta gama de quadros clínicos comuns incluindo artrite, cancro e diabetes, ou por outros fatores tais como traumatismos ou cirurgias, ou mesmo uma causa indeterminada (Monteiro e Reis-Pina, 2013; APED, 2024).

É amplamente reconhecido que a dor é um fenómeno complexo, multidimensional e subjetivo que requer diversas intervenções, pois, quando não tratada de forma adequada e oportuna, influencia a qualidade de vida não apenas daqueles que experimentam a dor, mas também daqueles que o rodeiam (Monteiro e Reis-Pina, 2013). A dor pode ser vista como um fenómeno “biopsicossocial”, resultado da interação de vários fatores, incluindo aspetos biológicos, psicológicos, comportamentais e socioculturais (Mills *et al.*, 2019). Portanto, para avaliar a dor adequadamente, é importante considerar e compreender as suas diversas dimensões, o que requer uma abordagem multidisciplinar que tenha em consideração a sua natureza complexa (Monteiro e Reis-Pina, 2013; Raja *et al.*, 2020).

3.1 Definição de dor

Em 1979, a Associação Internacional para Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*), definiu a dor como: “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual, efetiva ou potencial, ou descrita em termos

de tal lesão” (Raja *et al.*, 2020). Esta definição de dor foi amplamente reconhecida e adotada globalmente por profissionais de saúde e investigadores, sendo também incorporada por várias organizações profissionais, governamentais e não governamentais, incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No entanto, alguns profissionais de saúde argumentaram que esta definição deveria ser reavaliada, sofrendo assim algumas alterações no ano de 2020, passando a ser considerada: “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos”, em que ainda foram adicionados 6 pontos-chave (IASP, 2020; Raja *et al.*, 2020; APED, 2024):

- a) “A dor é uma experiência pessoal influenciada em vários níveis e graus por fatores psicológicos, sociais e biológicos;
- b) Dor e nociceção são conceitos distintos, sendo que a dor não pode ser apenas inferida pela atividade em neurónios sensoriais;
- c) Dor é algo que é aprendido ao longo da experiência da vida;
- d) Os relatos das experiências de dor devem ser respeitados;
- e) A dor é um processo adaptativo, que pode ter influência no bem-estar psicológico e social;
- f) A forma de expressar a dor pode ser através da descrição verbal. A incapacidade de comunicação não deve negar que o ser humano ou ser vivo não humano sinta dor.”

Durante as primeiras discussões sobre esta nova definição, houve então um consenso em relação a algumas premissas básicas. Ficou acordado que a definição deveria ser aplicável tanto à dor aguda, quanto à crónica, independentemente da sua fisiopatologia; esta definição deveria ser aplicável aos seres humanos, e aos animais, e, por fim, que a dor deveria ser definida sempre que possível a partir da perspetiva de quem a sente e não de um observador externo (Raja *et al.*, 2020).

No dia 14 de junho de 2003, em Portugal, a Direção Geral de Saúde publicou uma circular normativa que institui a “Dor como 5º Sinal Vital”; assim considera-se como boa prática, em todos os serviços prestadores de cuidados de saúde, a avaliação e registo regular da intensidade da dor (Saúde, 2003). Esta circular define também as escalas que deverão ser utilizadas na avaliação da intensidade da dor, atribuindo algumas instruções básicas sobre

a sua utilização (APED, 2024). A avaliação e registo da dor tem uma enorme importância dado que a dor é ainda incontáveis vezes subestimada, escondida, negada e, conseqüentemente, negligenciada, tanto pelos doentes como pelos profissionais de saúde (Saúde, 2003; APED, 2024).

3.2 Classificação da dor

A dor pode ser classificada de acordo com várias características, que serão detalhadas em seguida, incluindo o local de origem, a sua etiologia, a sua intensidade, duração (aguda ou crónica), bem como o seu mecanismo fisiopatológico (neuropático, nociplástica, nociceptivo) (Orr *et al.*, 2017).

O local de origem descreve a região ou área específica do corpo em que esta é percebida, e, por norma, é o primeiro sistema de classificação usado, sendo a pergunta mais frequentemente usada: “onde sente a dor?” (Weiner, 2001). O sistema de classificação da dor etiológica descreve o fator causal da dor. Essa classificação pode ser subdividida em maligna e não maligna, referindo-se às causas cancerígenas *versus* não cancerígenas da dor. Os fatores etiológicos da dor incluem lesões agudas, doenças e/ou condições subjacentes, em que esta última pode ser aguda ou crónica por natureza e pode ser resultado do tratamento da doença ou condição subjacente, como, por exemplo, intervenção cirúrgica (Orr *et al.*, 2017).

Quanto à intensidade da dor, a circular normativa nº 09/DGCG, de 14 de junho de 2003, publicada em Portugal, descreve que a avaliação e o registo da intensidade da dor devem ser realizados de forma contínua e regular, como acontece com os outros sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura). Para tal, utiliza-se uma das escalas validadas internacionalmente (Saúde, 2003) :

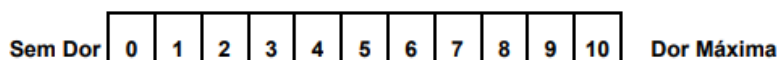
- “Escala Visual Analógica”: consiste numa linha horizontal ou vertical com “Sem dor” numa extremidade e “Dor Máxima” na outra. O doente assinala o ponto que representa a intensidade da sua dor ao longo dessa linha.
- “Escala Numérica”: nesta escala, utiliza-se uma régua dividida em onze partes iguais, numeradas de 0 a 10. Pede-se ao doente que classifique a intensidade da dor, sendo que 0 corresponde à ausência de dor e 10 indica dor máxima.

- “Escala Qualitativa”: esta escala permite que o doente classifique a dor por meio de cinco adjetivos que vão desde “Sem Dor” até “Dor Máxima”.
- “Escala de Faces”: nesta escala, a intensidade da dor é representada por expressões faciais desenhadas, onde uma expressão feliz indica ausência de dor, enquanto uma expressão triste representa dor máxima.

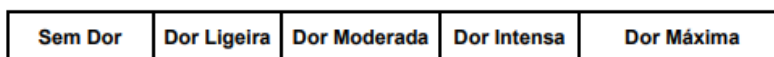
Escala Visual Analógica



Escala Numérica



Escala Qualitativa



Escala de Faces

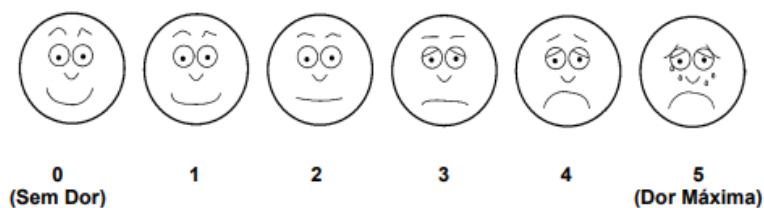


Figura 8. Representação das diferentes escalas de avaliação da intensidade da dor (adaptado de Saúde, 2003).

Quando se tenta classificar a dor quanto à sua duração, surgem os termos dor aguda e dor crónica (Orr *et al.*, 2017). A dor aguda caracteriza-se por uma duração de 3 a 6 meses e está associada a lesões de tecidos ou órgãos, intervenções cirúrgicas e, muitas vezes, atua como um alerta do corpo de que algo não está bem (Weiner, 2001). A característica mais importante da dor aguda é que é autolimitada, resolvendo-se com a cicatrização e reparação do tecido; no entanto, em alguns casos, pode evoluir para dor crónica (Orr *et al.*, 2017). Ao contrário da dor aguda, a dor crónica prolonga-se por mais de 3 meses e pode resultar de doenças como artrite reumatoide, diabetes e AVC, ou ser consequência de uma lesão já cicatrizada (Loeser e Melzack, 1999). Está associada a uma dor “inútil” e debilitante e, frequentemente, a distúrbios do sono, do humor e do bem-estar psicológico, resultando numa redução da vitalidade e da atividade física (Smith *et al.*,

1999; Weiner, 2001). Em última instância, pode levar ao isolamento social, afetando as relações pessoais, íntimas e até mesmo sexuais. Por todas estas razões, a dor crónica pode estar associada à depressão, o que exige que o médico considere todo o contexto psicológico e social do paciente (Chapman *et al.*, 2008). A OMS, em conjunto com a Associação Internacional para o Estudo da Dor, desenvolveu uma nova classificação para a dor crónica, que inclui sete categorias distintas. Esta classificação permite diferenciar a dor crónica primária, associada a sofrimento emocional significativo ou incapacidade funcional, dos restantes grupos de dor crónica, considerados secundários, uma vez que a dor nestes casos é derivada de uma condição subjacente (Treede *et al.*, 2015).

Por fim, no que respeita ao mecanismo fisiopatológico, a dor pode ser classificada em três tipos: dor nocicetiva, dor neuropática e dor nociplástica.

1. Dor nocicetiva: corresponde a uma resposta normal do corpo a lesões e pode resultar de danos em tecidos, como órgãos internos, músculos e ossos. Esta dor está relacionada com a deteção de estímulos nocivos, sendo considerada uma dor de alto limiar, ativada apenas na presença de estímulos intensos (Woolf, 2010). A dor nocicetiva pode ser subdividida em dor somática, que se refere a lesões no sistema musculoesquelético, incluindo pele, músculos e ossos, e dor visceral, relacionada com lesões em órgãos internos, que pode ser sentida de forma indireta (Orr *et al.*, 2017; Bouhassira, 2019).
2. Dor neuropática: é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (Bouhassira, 2019). Lesões desse tipo são geralmente dolorosas inicialmente e servem para proteger a região lesada até que haja cicatrização. Contudo, na dor neuropática crónica, o sistema nervoso responde inadequadamente ao dano através de mecanismos complexos que envolvem o próprio sistema nervoso e os seus moduladores (Meacham *et al.*, 2017). A dor neuropática pode ser central ou periférica, dependendo de o dano ocorrer no sistema nervoso central ou periférico (Baron *et al.*, 2010), e manifesta-se frequentemente com sensações alteradas, como dormência, formigamento e sensação de queimadura (Orr *et al.*, 2017).
3. Dor nociplástica (ou sensibilização central): refere-se à dor resultante de nociceção alterada, sem evidências claras de dano tecidual ou lesão no sistema somatossensorial (Bułdyś *et al.*, 2023). A dor nociplástica é causada por uma disfunção no sistema nervoso central, embora ainda não se compreenda bem o que

a desencadeia. Acredita-se que possa resultar de várias condições ou eventos, incluindo lesões cerebrais ou medulares, doenças neurodegenerativas, como a esclerose múltipla, ou mesmo *stress* emocional ou psicológico (Fitzcharles *et al.*, 2021).

3.3 Mecanismo da dor

A nociceção é o processo pelo qual os estímulos mecânicos, térmicos e químicos são detetados por estruturas macromoleculares presentes nas fibras nervosas periféricas conhecidas como nociceptores e, subsequentemente, transmitidos ao cérebro (Julius e Basbaum, 2001). Os nociceptores são neurónios do SNP encarregues pela transdução e transmissão dos estímulos dolorosos até ao corno posterior da medula espinhal. Como qualquer neurónio aferente primário, possui um corpo celular localizado nos gânglios das raízes dorsais da medula espinhal. A partir desse corpo celular, há um prolongamento que se bifurca, com uma parte dirigindo-se para o corno posterior da medula espinhal e outra para diversos órgãos periféricos, constituindo assim a fibra sensitiva (Julius e Basbaum, 2001; Lopes, 2004). Estas fibras são chamadas de terminações nervosas livres, uma vez que terminam sem qualquer tipo de especialização aparente (Gold e Gebhart, 2010; Steeds, 2016).

A perceção da dor pode ser dividida em quatro fases, sendo elas a transdução, transmissão, perceção e modulação (Ellison, 2017). A transdução é o primeiro processo da nociceção, que começa quando os nociceptores são ativados por um estímulo nódico (nociceptivo), fazendo com que os canais iónicos nos nociceptores se abram criando impulsos eléctricos que são propagados para a medula espinhal, tronco encefálico, tálamo e córtex. Existem dois tipos principais de nociceptores: fibras A δ e fibras C (Lopes, 2004). As fibras A δ são nociceptores mielinizados com diâmetro médio e de condução rápida; por isso quando ativadas, estas fibras desencadeiam um reflexo de retirada do estímulo doloroso antes mesmo de a sensação de dor ser plenamente percebida (Julius e Basbaum, 2001; Guerrero-Alba *et al.*, 2018). As fibras C são fibras menores, não mielinizadas e de condução lenta, que constituem a maioria dos nociceptores periféricos. Estas fibras estão localizadas nos músculos, tendões, órgãos e na pele, e transmitem sensações de queimadura, latejante que não são bem localizadas (Ellison, 2017). Os nociceptores, quando estimulados diretamente, libertam vários mediadores químicos, como histamina,

bradicinina, acetilcolina, serotonina e substância P, que ativam ainda mais nociceptores (Lopes, 2004; Huether e McCance, 2015).

A transmissão é o segundo processo envolvido na nociceção e refere-se à passagem de potenciais de ação do terminal periférico ao longo dos axónios até ao terminal central dos nociceptores no SNC. Esta condução é realizada tanto pelas fibras A δ como pelas fibras C (neurónios de primeira ordem) até o corno dorsal da medula espinhal (Huether e McCance, 2015). Aqui, essas fibras formam sinapses com interneurónios excitatórios ou inibitórios (neurónios de segunda ordem), na substância gelatinosa do corno dorsal (Steeds, 2016), que vão ascender até ao cérebro por dois tratos espinotalâmicos diferentes. O trato neoespinotalâmico transporta impulsos rápidos sinalizando dor aguda; já o trato paleoespinotalâmico transporta impulsos lentos (Ellison, 2017). Os impulsos são então projetados para o córtex somatossensorial para interpretação e para outras áreas do cérebro para uma resposta integrada aos estímulos de dor (Lee e Neumeister, 2020).

O passo seguinte é a perceção da dor, que envolve a interpretação e descodificação do *input* no cérebro, constituindo assim o passo para a consciencialização da dor (Huether e McCance, 2015). A transmissão dos estímulos termina então nos sistemas reticular e límbico e no córtex cerebral (Ellison, 2017). A interpretação da dor pode ser influenciada por vários fatores como, por exemplo, genética, género, experiências de vida e experiências de dor passadas (Huether e McCance, 2015). A modulação é o último processo na nociceção e refere-se à alteração do *input* sensorial. Nesta etapa final, a modulação dos estímulos da dor é feita através de mecanismos endógenos. A inibição supraespinhal leva à libertação de opioides endógenos, que inibem a libertação de neurotransmissores do neurónio primário e hiperpolarizam o neurónio secundário, fazendo com que este necessite de estímulos maiores para alcançar o potencial de ação. Existem outros neurotransmissores com essa função, como a norepinefrina e a serotonina (Julius e Basbaum, 2001; Ellison, 2017).

3.3.1 Possíveis mecanismos na dor crónica

A dor crónica é um desafio complexo que afeta inúmeras pessoas em todo o mundo, muitas vezes tornando-se uma presença constante e debilitante nas suas vidas. Uma das características da dor crónica é a ocorrência de fenómenos como hiperalgesia e alodinia, que ampliam a compreensão da dor para além da simples sensação de desconforto (Ji *et*

al., 2018). A hiperalgesia refere-se a uma sensibilidade exacerbada à dor, na qual estímulos que normalmente seriam levemente dolorosos são percebidos como extremamente dolorosos. Por outro lado, a alodinia caracteriza-se pela percepção de dor em resposta a estímulos que normalmente não provocariam dor (Lee e Neumeister, 2020). Está descrito na literatura que a dor crónica pode provir de dois mecanismos de sensibilização da dor, sendo eles a sensibilização periférica e a sensibilização central (Abbas *et al.*, 2022).

A sensibilização periférica começa quando ocorre uma lesão tecidual seguida de uma reação inflamatória, o que faz com que as fibras A δ e C sejam ativadas pelos mediadores inflamatórios, tais como bradicinina, prostaglandinas, citocinas, entre outros, que têm a capacidade de se ligarem e estimularem diretamente os recetores acoplados à proteína G, os recetores ionotrópicos ou a tirosina cinase (Ji *et al.*, 2018). Assim, tal como as células imunes, os nociceptores também expressam citocinas, quimiocinas e recetores *toll-like*, que desempenham um papel essencial na modulação do sistema imunológico (Cioffi, 2018; Ji *et al.*, 2018). Esta emissão pode levar à produção de mais células imunitárias, que serão direcionadas para o local da inflamação. Além disso, são libertados compostos como a adenosina trifosfato, iões K⁺ e H⁺, bradicinina, histamina e serotonina, que ativam diretamente os recetores expressos nas terminações periféricas dos nociceptores, causando despolarização e, conseqüentemente, um potencial de ação (Cioffi, 2018; Abbas *et al.*, 2022). Também são libertados mediadores inflamatórios pró-algésicos, como prostaglandinas e interleucinas, que têm a capacidade de sensibilizar os nociceptores periféricos locais. Isso ocorre através da ativação de mensageiros intracelulares secundários, como as proteínas cinases, que, por sua vez, conduzem à fosforilação e alteração da atividade dos canais iónicos (Cioffi, 2018).

A soma desses processos leva à redução do limiar de resposta e ao aumento da atividade de transdução do nociceptor, resultando em dor anormal com hipersensibilidade no local da lesão (Ashmawi e Freire, 2016; Abbas *et al.*, 2022).

O processo de sensibilização central foi definido por Woolf, em 1983, e consiste num fenómeno desencadeado por um estímulo nociceptivo prolongado ou de alta frequência, o qual conduz a alterações neuronais que persistem além do período de estimulação e se tornam praticamente independentes da própria estimulação. Desta forma, geram alterações permanentes no sistema nociceptivo, sem uma finalidade fisiológica. Este tipo de sensibilização provoca um estado de hiperexcitabilidade dos neurónios, resultando

num processamento amplificado de estímulos dolorosos, no aumento dos campos recetivos, na redução do limiar de ativação e no aumento da sua atividade espontânea. (Basbaum *et al.*, 2009). Como referido, este tipo de sensibilização prolonga-se no tempo e, assim sendo surge o fenómeno LTP, que consiste no aumento da eficácia de uma sinapse excitatória após uma estimulação de curta duração e alta frequência. Outro fenómeno que ocorre é o chamado de *wind-up*, que se caracteriza por um estímulo repetitivo, de baixa frequência, mas com uma intensidade constante e suficiente para ativar as fibras C (Lopes, 2004). Para que esta sensibilização aconteça, é necessária a ativação dos recetores de glutamato do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} e a ativação de cinases proteicas que irão fosforilar recetores específicos e/ou canais iónicos.

Quando uma fibra C é ativada por um estímulo nocicetivo, ocorre a libertação de glutamato na sinapse entre o seu terminal central e o neurónio espinhal. O glutamato liga-se então aos seus recetores, nomeadamente AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato) e NMDA, presentes no neurónio espinhal (D'Mello e Dickenson, 2008; Cioffi, 2018).

Inicialmente, não ocorre nenhum efeito quando se liga ao recetor NMDA, uma vez que este permanece bloqueado pelo Mg^{2+} . No entanto, ao ligar-se ao recetor AMPA, ocorre uma entrada de Na^+ , que leva à despolarização da membrana do neurónio espinhal e, assim, ao surgimento do potencial de ação. Esta transmissão sináptica termina com a inativação dos recetores AMPA e a abertura de canais de K^+ sensíveis à voltagem, resultando na repolarização da membrana (Ozawa *et al.*, 1998; Lopes, 2004; Schaible, 2015). Contudo, a despolarização transitória da membrana provoca a abertura de canais de Ca^{2+} controlados pelo potencial elétrico da membrana. Se essa despolarização ocorre repetidamente, devido a uma estimulação reiterada das fibras C, a concentração intracelular de Na^+ e Ca^{2+} aumenta, levando a uma despolarização sustentada da membrana neuronal. Desta forma, os recetores NMDA deixam de estar bloqueados pelo Mg^{2+} e são ativados pelo glutamato, permitindo a entrada de grandes quantidades de Ca^{2+} , o que ativa várias enzimas, como a substância P, e a ativação de cinases proteicas, alterando a excitabilidade neuronal (Budai e Larson, 1996; Suzuki *et al.*, 2003). Está também descrito na literatura que a sensibilização central pode ser facilitada pela redução da atividade dos interneurónios inibitórios que produzem glicina e GABA; ao serem

inibidos, ocorre uma maior excitabilidade neuronal, o que aumenta a sensibilidade dos neurónios (Lopes, 2004; Cioffi, 2018).

3.4 Tratamento da dor crónica

O tratamento de pacientes com dor crónica tem como objetivos principais proporcionar alívio da dor, melhorar a qualidade de vida e promover a funcionalidade física e emocional. Como referido nos pontos anteriores, a dor é uma experiência complexa que envolve diversos mecanismos. Assim sendo, é comum que o tratamento envolva uma combinação de medicamentos com diferentes modos de ação, visando aumentar a eficácia no tratamento ou no controlo da dor.

Em 1986, a OMS desenvolveu e introduziu diretrizes para o controlo da dor, conhecidas como a escada analgésica de três níveis da OMS (Swieboda *et al.*, 2013). Um dos pontos importantes destas *guidelines* é que a medicação deve ser inicialmente administrada por via oral, com aumento gradual da dose e da potência até que a dor esteja controlada (Hylands-White *et al.*, 2017).

A escada analgésica da dor recomendada pela OMS é dividida em três níveis (Figura 9). No primeiro, encontram-se os fármacos não opioides, como os anti-inflamatórios não esteroides. O segundo degrau é destinado ao tratamento da dor moderada, recorrendo a opioides fracos, como a codeína. Por fim, o terceiro nível é indicado para dores severas, sendo necessário o uso de opioides fortes, como a morfina. Esta escada também inclui medicação adjuvante, que pode ser adicionada em qualquer fase do tratamento, consistindo em hipnóticos, relaxantes musculares e ansiolíticos para tratar, respetivamente, insónia, espasmos musculares e ansiedade (Swieboda *et al.*, 2013; Hylands-White *et al.*, 2017). Por vezes, recorrem-se também a analgésicos não convencionais, como antidepressivos tricíclicos, que apresentam propriedades analgésicas. Este grupo inclui ainda inibidores da recaptção de serotonina e anticonvulsivantes, como a gabapentina e a pregabalina, embora estes últimos possam causar efeitos secundários, como a desorientação (Hylands-White *et al.*, 2017).



Figura 9. Escada analgésica da dor recomendada pela OMS (adaptado de Guerrero-Alba *et al.*, 2018).

Os canabinóides estão incluídos no tratamento de terceira linha, como representado na Figura 9. Em Portugal, o seu uso está aprovado para o tratamento da dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como na dor neuropática causada por lesão de nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou dor pós-herpética (INFARMED, 2019). Esta aprovação deve-se principalmente aos mecanismos analgésicos proporcionados pelos canabinóides, que incluem a inibição da libertação de neurotransmissores e neuropéptidos nos terminais pré-sinápticos, ativação da via inibitória descendente, modulação da excitabilidade neuronal pós-sináptica e redução da inflamação neural (Woodhams *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2016; Vučković *et al.*, 2018; Überall, 2020).

O sistema endocanabinoide tem a capacidade de modular a dor através de mecanismos periféricos e centrais. Na periferia, os recetores CB₁ localizam-se em terminais aferentes sensitivos e controlam a transdução da dor a partir de estímulos nociceptivos. Por outro lado, os recetores CB₂, presentes em células do sistema imunitário e queratinócitos, intervêm na libertação de endorfinas, que atuam nos recetores opióides dos neurónios aferentes primários, inibindo assim a nociceção (Nadal *et al.*, 2013; Narouze, 2021). A nível espinal, os endocanabinóides exercem efeitos antinociceptivos devido à elevada expressão dos recetores CB₁ nos gânglios da raiz dorsal e nos terminais nociceptivos do

corno dorsal, onde inibem a libertação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor (Nadal *et al.*, 2013; Woodhams *et al.*, 2015). O recetor CB₂ parece modular as respostas imunitárias centrais, o que está implicado no desenvolvimento e sensibilização neuronal durante a dor crónica (Racz *et al.*, 2008; Überall, 2020). Por fim, o sistema endocanabinoide consegue modular os estímulos dolorosos a nível supraespinal, onde o CB₁ inibe a transmissão nocicetiva ascendente, principalmente no tálamo e no tronco cerebral. Isso modifica a interpretação subjetiva da dor pela modulação da atividade neuronal no sistema límbico, mais especificamente na amígdala e nas áreas corticais, ativando a via inibitória descendente através da inibição da libertação de GABA na substância cinzenta e no núcleo de rafe. Os efeitos emocionais e cognitivos da dor são alterados pela ativação do recetor CB₁, que atua no sistema límbico e nas áreas corticais do cérebro (Nadal *et al.*, 2013; Überall, 2020).

Assim, é importante entender se existem evidências científicas para estas indicações através de ensaios clínicos.

3.5 Estudos de eficácia

Nesta revisão, foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatórios que compararam os efeitos dos canabinoides com placebo ou tratamento padrão, com uma duração mínima de 4 semanas após o início do tratamento. Além disso, as medidas de avaliação da intensidade da dor foram realizadas utilizando escalas validadas internacionalmente, sendo a mais comumente usada a “Escala Numérica”.

Um estudo realizado em 2007 por Nurmikko *et al.* tinha como objetivo avaliar a eficácia do medicamento Sativex® no alívio da dor neuropática de várias etiologias, caracterizada por alodinia. Este estudo foi randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. Os principais objetivos do ensaio incluíam avaliar a eficácia do Sativex® na redução da dor e o impacto na qualidade de vida, como a melhoria do sono, da depressão e da ansiedade. No início do estudo, a intensidade média da dor relatada era classificada como grave, com o grupo que recebia Sativex® apresentando uma pontuação de 7,3 na escala numérica, em comparação com 7,2 no grupo placebo. No final do tratamento, o grupo Sativex® demonstrou uma redução de 1,48 pontos (cerca de 22%) na intensidade da dor, enquanto o grupo placebo apresentou uma redução de 0,52 pontos (cerca de 8%). Além disso, 26%

dos pacientes do grupo Sativex® obtiveram uma melhoria superior a 30% na intensidade da dor, em comparação com 15% dos pacientes que tomaram o placebo. É importante também referir que, em termos de objetivos secundários, houve uma melhoria significativa nos distúrbios do sono e na alodinia no grupo que recebeu o medicamento em questão (Nurmikko *et al.*, 2007).

Numa investigação realizada entre julho de 2001 e novembro de 2002 no Reino Unido, Frank *et al.* conduziram um ensaio randomizado, duplamente cego, com o propósito de comparar a eficácia analgésica e os efeitos adversos do canabinoide sintético nabilona com os do opioide fraco diidrocodeína no alívio da dor neuropática crónica. Após o tratamento com ambos os medicamentos, os autores concluíram que a diidrocodeína foi significativamente mais eficaz no alívio da dor em comparação com a nabilona, além de apresentar menores efeitos adversos (Frank *et al.*, 2008).

Em 2010, Ware *et al.* desenvolveram um estudo cruzado com 4 períodos, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, onde o principal objetivo era determinar se a canábis fumada em diferentes concentrações (2,5%, 6% e 9,4% de Δ^9 -THC) teria efeitos analgésicos em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica. Além disso, os autores também queriam avaliar melhorias na qualidade de vida, incluindo sono, felicidade, ansiedade e humor. Após os 4 períodos, constatou-se que a intensidade média da dor foi significativamente menor nos pacientes que fumavam canábis com concentração de 9,4% em comparação com o placebo, onde a intensidade da dor registada foi de 5,4 *versus* 6,1, respetivamente. Em termos de objetivos secundários, Ware *et al.* referiram que os pacientes que utilizavam a concentração de 9,4% de THC relataram mais sonolência, facilidade em adormecer e menores períodos de insónia em comparação com aqueles que usaram o placebo. Também em relação à ansiedade e depressão, houve melhorias significativas neste grupo. Apesar dos resultados positivos obtidos, os autores observaram que a redução da dor utilizando canábis foi modesta quando comparada com outros medicamentos utilizados para aliviar a dor crónica, como a gabapentina e a pregabalina (Ware *et al.*, 2010).

Em 2014, Lynch *et al.* realizaram um estudo no Canadá para entender a eficácia do medicamento Sativex® no tratamento da dor crónica induzida por quimioterapia. Neste estudo, os pacientes foram instruídos a iniciar com uma pulverização do medicamento sob a língua ou na bochecha antes de dormir na primeira noite e, em seguida, ajustar a

dose conforme necessário para aliviar a dor, sem ultrapassar 12 pulverizações diárias. Após o tratamento, foi relatado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e placebo (Lynch *et al.*, 2014).

Turcotte *et al.* conduziram um estudo no Canadá, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, em pacientes com esclerose múltipla que sofriam de dor neuropática devido à sua doença. O principal objetivo deste estudo era avaliar se a nabilona, em combinação com a gabapentina, teria efeitos analgésicos positivos em comparação com a gabapentina sozinha e o placebo. Ao final das 9 semanas de tratamento, os autores relataram que a combinação de nabilona com gabapentina resultou numa redução significativa da dor em comparação com o placebo e a gabapentina (Turcotte *et al.*, 2015).

Num estudo conduzido por Fallon *et al.*, em 2017, o objetivo principal era avaliar a eficácia do uso de Sativex® como tratamento adjuvante aos opioides em doentes oncológicos cuja dor não era aliviada com o tratamento recomendado. Foi realizado um estudo de fase 3, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. Em termos de resultados, os autores não encontraram impactos significativos na intensidade da dor no grupo que utilizou o medicamento em comparação com o grupo controle. No entanto, relataram que a intensidade média da dor diminuiu significativamente no grupo norte-americano com menos de 65 anos que recebeu o fármaco. Após análise dos dados, verificou-se que este grupo de pacientes apresentava dor ligeiramente maior e que, no início do tratamento, foi administrada uma menor dose de opioides. Além disso, este grupo admitiu ter sido exposto previamente à planta canábica. Os investigadores sugeriram que a redução do uso de opioides poderia ter levado a uma regulação negativa reduzida dos recetores opioides e a uma sinergia aprimorada entre os canabinoides e os recetores opioides, resultando em melhores resultados para estes pacientes. Quanto à melhoria da qualidade de vida, os autores também relataram que o ensaio não mostrou diferenças significativas entre o Sativex® e o placebo (Fallon *et al.*, 2017).

De Vries *et al.* em 2017 também publicaram um ensaio de fase 2, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, cujo principal objetivo era avaliar a eficácia analgésica, farmacocinética, segurança e tolerância de um comprimido oral contendo Δ^9 -THC purificado em doentes com dor abdominal crónica. Para determinar a eficácia dos comprimidos, os autores utilizaram a “Escala Visual Analógica” e, após o tratamento,

constataram que houve alteração na intensidade da dor em ambos os grupos, com uma redução de 40% nos pacientes que tomaram o medicamento em estudo e 37% nos que usaram o placebo. No entanto, foi possível concluir que não houve um impacto significativo. Quanto aos resultados relativos à melhoria da qualidade de vida, os autores afirmaram que também não ocorreram diferenças significativas entre os pacientes (de Vries *et al.*, 2017).

Tabela 2. Resumos dos ensaios clínicos.

Nome do medicamento	Tipo de dor	Nº de Participantes	Tempo de estudo	Dose Máxima	Efeitos Adversos	Desenho de Estudo	Redução da dor	Referência
Sativex®	Dor Neuropática várias etiologias	103	5 semanas	48 pulverizações ao dia	Tontura; Náuseas; Fadiga; Boca seca; Vômitos; Cefaleias; Diarreia; Sonolência; Alterações de memória; Anorexia	Paralelo	Sim	Nurmikko <i>et al.</i> , 2007
Nabilona®	Dor neuropática crónica	96	14 semanas	2 mg/dia	Fadiga; Insónia; Cefaleias; Falta de ar; Pesadelos; Indisposição	Cruzado	Não	Frank <i>et al.</i> , 2008
Δ^9 -THC a 2,5%; 6% e 9,4%	Dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica	23	56 dias	25 mg 3 vezes ao dia	Ansiedade; Habilidade motora diminuída; Tontura; Sonolência; Cefaleias; Insónia; Cansaço; Falta concentração; Náusea; Boca seca	Cruzado	Sim	Ware <i>et al.</i> , 2010
Sativex®	Dor crónica provocada por quimioterapia	16	4 semanas	12 pulverizações ao dia	Fadiga; Boca seca; Tontura; Náusea; Aumento apetite; Diarreia; Cefaleias; Ansiedade; Confusão	Cruzado	Não	Lynch <i>et al.</i> , 2014
Nabilona®	Dor neuropática induzida por esclerose múltipla	15	9 semanas	2 mg/dia	Tonturas; Sonolência; Boca seca; Cefaleias	Paralelo	Sim	Turcotte <i>et al.</i> , 2015
Sativex®	Dor Oncológica	294	5 semanas	10 pulverizações ao dia	Progressão da neoplasia; Sonolência; Náusea; Vômito; Tontura; Obstipação;	Paralelo	Sim	Fallon <i>et al.</i> , 2017
Namisol® (Δ^9 -THC)	Dor abdominal crónica	65	52 dias	24 mg/dia	Amnésia; Aumento do apetite; Diminuição do apetite; Falta equilíbrio; Perturbações na atenção; Tontura; Sonolência; Cefaleias; Confusão; Irritabilidade; Náusea; Boca seca;	Paralelo	Não	de Vries <i>et al.</i> , 2017

3.6 Limitações do uso de canábis medicinal

Embora estes resultados sejam promissores, a sua generalização é difícil, dada a inconsistência das preparações de canábis e das dosagens utilizadas e prescritas aos pacientes (Urits *et al.*, 2021). Atualmente, os estudos que relatam efeitos positivos da canábis na dor são frequentemente contestados por investigações que citam evidências de efeitos mínimos ou inexistentes, como observado na Tabela 2.

A discussão em torno do uso da canábis medicinal é um campo fértil para debates e investigações em todo o mundo, incluindo Portugal, onde a legalização do seu uso terapêutico tem atraído crescente atenção nos últimos anos. Enquanto muitos defendem os potenciais benefícios no tratamento de diversas condições médicas, é essencial reconhecer e abordar as limitações significativas associadas ao seu uso.

Uma das principais limitações do uso da canábis medicinal são os efeitos secundários adversos frequentemente relatados pelos pacientes. Embora esta planta tenha sido aclamada pelas suas propriedades terapêuticas, muitos pacientes manifestam uma série de sintomas indesejáveis durante o tratamento. Entre estes, destacam-se a fadiga persistente, sonolência, cefaleias recorrentes e uma desconfortável sensação de boca seca. Para alguns, esses efeitos adversos podem ser tão debilitantes que levam à interrupção do uso da canábis medicinal, comprometendo os potenciais benefícios terapêuticos. No entanto, a maioria dos estudos descreve que grande parte dos efeitos adversos são de intensidade ligeira a moderada, dose-dependentes e transitórios (Ware *et al.*, 2010; Lynch *et al.*, 2014; de Vries *et al.*, 2017).

Importa destacar que o uso de canábis pode provocar alterações comportamentais e psicológicas, como ansiedade, euforia, lentidão, alteração da coordenação motora e distorção da perceção do tempo. Estes sintomas podem ocorrer imediatamente após a utilização do medicamento ou durante o tratamento e estão normalmente relacionados com a dose utilizada, o ambiente e as expectativas do paciente (Sideli *et al.*, 2021). O uso de canábis também foi associado ao aumento da vulnerabilidade de um indivíduo desenvolver doenças psicóticas, como psicose e esquizofrenia, principalmente em jovens adultos (Lowe *et al.*, 2019).

Uma vez que os medicamentos à base de canábis destinam-se ao tratamento de doenças crónicas, a tolerância e a segurança a longo prazo devem ser avaliadas com precisão, dado

que o cérebro pode desenvolver tolerância aos canabinoides, fazendo com que estes deixem de ser eficazes no alívio da dor. No entanto, atualmente existem poucos ensaios clínicos bem concebidos, assim como estudos observacionais sobre o uso de canábis medicinal a longo prazo (Vučković *et al.*, 2018).

Num estudo controlado realizado durante um ano, avaliou-se a segurança e a tolerabilidade de um produto contendo 12,5% de Δ^9 -THC em 215 indivíduos com dor crónica não oncológica. Apesar da elevada taxa de efeitos adversos estar ligada ao grupo que recebeu o medicamento, em comparação com o grupo placebo, estes eram ligeiros a moderados e não apresentaram efeitos adversos graves. Os autores referem que o efeito analgésico se manteve ao longo do tempo, não sendo observados sinais de tolerância (Ware *et al.*, 2015). Um segundo ensaio aberto, cujo principal objetivo era avaliar a segurança e tolerabilidade do tratamento com Sativex® a longo prazo (2 anos) em pacientes com espasticidade relacionada à esclerose múltipla, demonstrou que este era seguro e bem tolerado, e que os benefícios obtidos com a sua utilização crónica eram mantidos na maioria dos pacientes (Serpell *et al.*, 2013).

Existem ainda evidências de que o uso prolongado de canábis está associado a um risco aumentado de dependência, riscos cognitivos, desenvolvimento cerebral alterado e maior probabilidade de transtornos mentais, como ansiedade e depressão, especialmente em jovens. Foram também relatados efeitos adversos relacionados com a saúde física, como doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crónica e cancro do pulmão (Volkow *et al.*, 2014).

Outra limitação significativa é a escassez de evidências provenientes de estudos clínicos de alta qualidade que validem de forma conclusiva a eficácia e segurança do uso desta planta. Embora haja um interesse crescente na investigação científica nesse campo, ainda são poucos os estudos que oferecem resultados consistentes e confiáveis. Muitos dos ensaios clínicos disponíveis são de pequena escala, de curta duração ou carecem de um desenho metodológico robusto, o que dificulta a extração de conclusões sólidas sobre os efeitos terapêuticos em diversas condições médicas (Vučković *et al.*, 2018; Urits *et al.*, 2021).

É também importante reconhecer que, apesar dos avanços na legislação em muitos países, o estigma social em torno do uso da canábis ainda persiste em algumas comunidades. Isso

pode dificultar o acesso dos pacientes ao tratamento e limitar as opções de cuidados de saúde disponíveis para eles (Troup *et al.*, 2022; King *et al.*, 2024).

Diante destas limitações, é fundamental que haja mais investimento em pesquisa clínica de alta qualidade para avaliar adequadamente os benefícios e riscos da canábis medicinal. Somente com uma base sólida de evidências científicas é possível garantir que os pacientes recebam tratamentos eficazes e seguros para as suas condições médicas. Enquanto isso, é importante que os pacientes estejam cientes das potenciais limitações e efeitos adversos associados ao uso da canábis medicinal e que discutam essas questões com os seus médicos para tomar decisões informadas sobre o seu tratamento. A educação pública também é essencial para combater o estigma e garantir que todos os pacientes tenham acesso às melhores opções de tratamento.

III. CONCLUSÃO

Ao longo desta dissertação, foram explorados os complexos detalhes do uso de canábis medicinal no tratamento da dor crónica, mergulhando nas suas complexidades, benefícios e desafios. Emergiu claramente que a canábis medicinal oferece uma nova perspectiva no controlo da dor crónica, proporcionando alívio a pacientes que enfrentam uma condição debilitante e muitas vezes desafiadora.

Alguns dos estudos apresentados ao longo desta pesquisa sugerem que os canabinoides presentes na planta têm o potencial de modular a perceção da dor e reduzir a inflamação de forma eficaz, oferecendo uma alternativa valiosa aos analgésicos tradicionais. Para muitos pacientes, especialmente aqueles que não encontraram alívio com os tratamentos convencionais ou que enfrentam efeitos adversos indesejados, a canábis medicinal representa uma esperança real de uma vida mais confortável e funcional.

No entanto, é crucial reconhecer que o uso desta planta no tratamento da dor crónica não é isento de preocupações. Questões relacionadas à segurança, eficácia, regulamentação, acesso e estigma social continuam a exigir uma abordagem cuidadosa e informada por parte dos profissionais de saúde. Portanto, à medida que avançamos, é imperativo adotar uma abordagem integrada e multidisciplinar no tratamento da dor crónica, incorporando a canábis medicinal como parte de um arsenal terapêutico abrangente. Isso requer não apenas mais pesquisas e evidências científicas robustas, mas também uma revisão das políticas e práticas clínicas para garantir um acesso justo e seguro a esta planta para aqueles que poderiam beneficiar dela.

Em última análise, a utilização desta planta no tratamento da dor representa uma oportunidade emocionante e desafiadora para a comunidade médica e para a sociedade em geral. Com uma abordagem diligente na ciência, na ética e no bem-estar dos pacientes, podemos caminhar rumo a uma conduta mais compreensiva e compassiva no alívio da dor crónica, transformando positivamente a vida daqueles que enfrentam esta condição debilitante.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abbas, K. S. *et al.* (2022). Pathophysiology of Chronic Pain. *In: DE CASTRO, J. & EL MIEDANY, Y. (eds.) Advances in Chronic and Neuropathic Pain.* Cham, Springer International Publishing, pp. 21-29.
- Abramovici, H., Lamour, S.-A. e Mammen, G. (2018). *Information for health care professionals : cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids : dried or fresh plant and oil for administration by ingestion or other means psychoactive agent.* Vancouver, Health Canada
- Al-Khazaleh, A. K. *et al.* (2024). The Neurotherapeutic Arsenal in Cannabis sativa: Insights into Anti-Neuroinflammatory and Neuroprotective Activity and Potential Entourage Effects. *Molecules*, 29(2), pp. 410.
- Al Ubeed, H. M. S. *et al.* (2022). A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules*, 27(3), pp. 604.
- Amaducci, S. *et al.* (2015). Key cultivation techniques for hemp in Europe and China. *Industrial Crops and Products*, 68, pp. 2-16.
- Amin, M. R. e Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol*, 1162, pp. 151-165.
- Andre, C. M., Hausman, J. F. e Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*, 7, pp. 19.
- Antunes, F. *et al.* (2021). Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Patients in Portuguese Primary Care Units. *Pain Ther*, 10(2), pp. 1427-1437.
- APED. (2024). O QUE É A DOR? [Em linha]. Disponível em <<https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes>> [Consultado em 22/04/2024].
- Ashmawi, H. A. e Freire, G. M. G. (2016). Peripheral and central sensitization. *Revista Dor*, 17, pp. 31–34.
- Azevedo, L. F. *et al.* (2012). Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain*, 13(8), pp. 773-783.

- Baron, E. P. (2018). Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache*, 58(7), pp. 1139-1186.
- Baron, R., Binder, A. e Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9(8), pp. 807-819.
- Basbaum, A. I. *et al.* (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), pp. 267-284.
- Ben-Shabat, S. *et al.* (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol*, 353(1), pp. 23-31.
- Bonini, S. A. *et al.* (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*, 227, pp. 300-315.
- Booth, J. K. e Bohlmann, J. (2019). Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans. *Plant Sci*, 284, pp. 67-72.
- Bouhassira, D. (2019). Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*, 175(1-2), pp. 16-25.
- Brejyeh, Z. *et al.* (2021). Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins (Basel)*, 13(2), pp. 117.
- Budai, D. e Larson, A. A. (1996). Role of substance P in the modulation of C-fiber-evoked responses of spinal dorsal horn neurons. *Brain Research*, 710(1), pp. 197-203.
- Bułydyś, K. *et al.* (2023). What Do We Know about Nociceptive Pain? *Healthcare (Basel)*, 11(12), pp. 1794.
- Castillo, P. E. *et al.* (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), pp. 70-81.
- Chapman, C. R., Tuckett, R. P. e Song, C. W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*, 9(2), pp. 122-145.
- Cherney, J. H. e Small, E. (2016). Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. *Agronomy*, 6(4), pp. 58.

- Cioffi, C. L. (2018). Modulation of Glycine-Mediated Spinal Neurotransmission for the Treatment of Chronic Pain. *J Med Chem*, 61(7), pp. 2652-2679.
- 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.
- Cogan, P. S. (2020). The 'entourage effect' or 'hodge-podge hashish': the questionable rebranding, marketing, and expectations of cannabis polypharmacy. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 13(8), pp. 835-845.
- D'Mello, R. e Dickenson, A. H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), pp. 8-16.
- de Brito Siqueira, A. L. G. *et al.* (2023). Phytocannabinoids: Pharmacological effects, biomedical applications, and worldwide prospection. *J Tradit Complement Med*, 13(6), pp. 575-587.
- de Meijer, E. P. *et al.* (2003). The inheritance of chemical phenotype in Cannabis sativa L. *Genetics*, 163(1), pp. 335-346.
- de Vries, M. *et al.* (2017). Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15(7), pp. 1079-1086.e1074.
- Di Marzo, V. (2009). The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res*, 60(2), pp. 77-84.
- Di Marzo, V. (2010). Anandamide serves two masters in the brain. *Nat Neurosci*, 13(12), pp. 1446-1448.
- Di Marzo, V. (2011). Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nat Neurosci*, 14(1), pp. 9-15.
- Di Marzo, V., Bifulco, M. e De petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature reviews. Drug discovery*, 3, pp. 771-784.
- Di Marzo, V. e De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607), pp. 3216-3228.

- Dinis-Oliveira, R. J. (2014). Usos Lícito e Ilícito dos Fármacos. *Acta Médica Portuguesa*, 27 (6), pp. 755-766.
- DRE. (2000). Lei n.º 30/2000. de 29 de novembro [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/lei/2000-34545875>> [Consultado em 18/04/2024].
- DRE. (2001). Decreto-Lei n.º 130-A/2001 de 23 de abril [Em linha]. Disponível em <https://www.sicad.pt/BK/Institucional/Legislacao/Lists/SICAD_LEGISLACA/O/Attachments/672/dl_130_A_2001.pdf> [Consultado em 18/04/2024].
- DRE. (2010). Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/48-a-2010-227779>> [Consultado em 28/03/2024].
- DRE. (2018). Lei n.º 33/2018 de 18 de julho [Em linha]. Disponível em <<https://dre.pt/dre/detalhe/lei/33-2018-115712242>> [Consultado em 06/11/2022/].
- Ellison, D. L. (2017). Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(4), pp. 397-406.
- Elsohly, M. A. e Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*, 78(5), pp. 539-548.
- Fallon, M. T. *et al.* (2017). Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*, 11(3), pp. 119-133.
- Finn, D. P. *et al.* (2021). Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*, 162(Suppl 1), pp. S5-s25.
- Fitzcharles, M.-A. *et al.* (2021). Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 397(10289), pp. 2098-2110.
- Fowler, C. J. (2013). Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *Febs j*, 280(9), pp. 1895-1904.

- Frank, B. *et al.* (2008). Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *Bmj*, 336(7637), pp. 199-201.
- Friedman, D. e Sirven, J. I. (2017). Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav*, 70(Pt B), pp. 298-301.
- Garrido, R., Dias, A. e Moura-Neto, R. (2013). Identificação e Vinculação Geográfica da Cannabis sativa: Ferramentas para Inteligência Policial. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, 2(2), pp. 123-140.
- Gold, M. S. e Gebhart, G. F. (2010). Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*, 16(11), pp. 1248-1257.
- Grotenhermen, F. e Müller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*, 109(29-30), pp. 495-501.
- Grotenhermen, F. e Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35, pp. 1-27.
- Guerrero-Alba, R. *et al.* (2018). Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol*, 9, pp. 1496.
- Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid Receptor Signaling. *In: PERTWEE, R. G. (ed.) Cannabinoids*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, pp. 53-79.
- Huang, W. J., Chen, W. W. e Zhang, X. (2016). Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep*, 14(4), pp. 2899-2903.
- Huether, S. E. e McCance, K. L. (2015). *Understanding Pathophysiology - E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hylands-White, N., Duarte, R. V. e Raphael, J. H. (2017). An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int*, 37(1), pp. 29-42.
- 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.

- IASP. (2020). IASP Announces Revised Definition of Pain [Em linha]. Disponível em <<https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/?ItemNumber=10475&navItemNumber=643>> [Consultado em 21/01/2023/].
- Ibrahim, M. M. *et al.* (2005). CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(8), pp. 3093-3098.
- 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 06/11/2022/].
- INFARMED. (2021). Resumo das características do medicamento Tilray Flor Seca THC 18 [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 05/11/2024].
- INFARMED. (2022). Resumo das características do medicamento Sativex [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>> [Consultado em 05/11/2024].
- INFARMED. (2024a). Resumo das características do medicamento Satalliv [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 05/11/2024].
- INFARMED. (2024b). Resumo das características do medicamento Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20 [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 05/11/2024].
- INFARMED. (2024c). Resumo das características do medicamento Tilray Solução Oral THC 10 CBD 10 [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 05/11/2024].
- Izzo, A. A. *et al.* (2009). Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*, 30(10), pp. 515-527.

- Ji, R. R. *et al.* (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), pp. 343-366.
- Johnson, J. R. *et al.* (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*, 39(2), pp. 167-179.
- Jones, É. e Vlachou, S. (2020). A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta(9)$ -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Molecules*, 25(21), pp. 4930.
- Joshi, N. e Onaivi, E. S. (2019). Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol*, 1162, pp. 1-12.
- Julius, D. e Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), pp. 203-210.
- King, D. D. *et al.* (2024). The role of stigma in cannabis use disclosure: an exploratory study. *Harm Reduct J*, 21(1), pp. 21.
- Lal, S. *et al.* (2021). Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacol Res*, 163, pp. 105302.
- Le Boisselier, R. *et al.* (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*, 101(2), pp. 220-229.
- Lee, G. *et al.* (2018). Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep*, 22(1), pp. 8.
- Lee, G. I. e Neumeister, M. W. (2020). Pain: Pathways and Physiology. *Clin Plast Surg*, 47(2), pp. 173-180.
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M. e Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), pp. 131-149.
- Livingston, S. J. *et al.* (2020). Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *Plant J*, 101(1), pp. 37-56.
- Loeser, J. D. e Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The Lancet*, 353(9164), pp. 1607-1609.

- Lopes, J. M. C. (2004). *Fisiopatologia da dor*. Permanyer Portugal.
- Lowe, D. J. E. *et al.* (2019). Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269(1), pp. 107-120.
- Lu, H. C. e Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*, 79(7), pp. 516-525.
- Lu, H. C. e Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 6(6), pp. 607-615.
- Lynch, M. E., Cesar-Rittenberg, P. e Hohmann, A. G. (2014). A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage*, 47(1), pp. 166-173.
- Martin, B. (2007). The Endocannabinoid System and the Therapeutic Potential of Cannabinoids. pp. 125-143.
- Meacham, K. *et al.* (2017). Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 21(6), pp. 28.
- Merino, Á. (2021). El mapa de la legalización del cannabis en el mundo [Em linha]. Disponível em <<https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/mapa-legalizacion-cannabis-mundo/>> [Consultado em 18/04/2024].
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P. e Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), pp. e273-e283.
- Monteiro, M. e Reis-Pina, P. (2013). Chronic Pain - Perceptions, Limitations and Implications. A Social Perspective: Dor Crónica - Percepções, Limitações e Implicações. Uma Perpectiva Social. *Journal Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 10, pp. 9-18.
- Morales, P., Hurst, D. P. e Reggio, P. H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*, 103, pp. 103-131.
- Murillo-Rodriguez, E., Pandi-Perumal, S. R. e Monti, J. M. (2020). *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders*. Springer International Publishing.

- Nadal, X. *et al.* (2013). Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol*, 716(1-3), pp. 142-157.
- Narouze, S. (2021). Cannabinoids and Pain: Mechanisms of Action. pp. 191-204.
- Niu, J. *et al.* (2017). Activation of dorsal horn cannabinoid CB2 receptor suppresses the expression of P2Y(12) and P2Y(13) receptors in neuropathic pain rats. *J Neuroinflammation*, 14(1), pp. 185.
- Nurmikko, T. J. *et al.* (2007). Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 133(1-3), pp. 210-220.
- Orr, P. M., Shank, B. C. e Black, A. C. (2017). The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(4), pp. 407-418.
- Ozawa, S., Kamiya, H. e Tsuzuki, K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol*, 54(5), pp. 581-618.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1(Suppl 1), pp. S163-171.
- Pertwee, R. G. (2010). Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem*, 17(14), pp. 1360-1381.
- Pisanti, S. e Bifulco, M. (2017). Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends Pharmacol Sci*, 38(3), pp. 195-198.
- Preedy, V. R. (2016). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Elsevier Science.
- Racz, I. *et al.* (2008). Crucial role of CB(2) cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci*, 28(46), pp. 12125-12135.
- Radwan, M. M. *et al.* (2021). Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*, 26(9), pp. 2774.
- Rahman, I. A. *et al.* (2014). New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacol Res*, 86, pp. 1-10.

- Raja, S. N. *et al.* (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), pp. 1976-1982.
- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*, 6(1-2), pp. 24-30.
- Ross, R. A. (2003). Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*, 140(5), pp. 790-801.
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*, 4(8), pp. 1614-1648.
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*, 163(7), pp. 1344-1364.
- Russo, E. B. e Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol*, 80, pp. 67-134.
- Sachs, J., McGlade, E. e Yurgelun-Todd, D. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), pp. 735-746.
- Saito, V. M., Wotjak, C. T. e Moreira, F. A. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Brazilian Journal of Psychiatry*, 32, pp. 57-514.
- Salentijn, E. M. J., Petit, J. e Trindade, L. M. (2019). The Complex Interactions Between Flowering Behavior and Fiber Quality in Hemp. *Front Plant Sci*, 10, pp. 614.
- Salentijn, E. M. J. *et al.* (2015). New developments in fiber hemp (*Cannabis sativa* L.) breeding. *Industrial Crops and Products*, 68, pp. 32-41.
- Saúde, D.-G. d. (2003). A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor [Em linha]. Disponível em <https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-dor_como_5_sinal_vital_-_2003.pdf> [Consultado em 21/01/2023].
- Schaible, H.-G. (2015). Emerging Concepts of Pain Therapy Based on Neuronal Mechanisms. In: SCHAIBLE, H.-G. (ed.) *Pain Control*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, pp. 1-14.
- Schultes, R. E. *et al.* (1974). Cannabis: an Example of Taxonomic Neglect. *Botanical Museum leaflets, Harvard University*, 23(9), pp. 337-367.

- Serpell, M. G., Notcutt, W. e Collin, C. (2013). Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol*, 260(1), pp. 285-295.
- SICAD. (2019). Políticas da droga em Portugal [Em linha]. Disponível em <<https://www.sicad.pt/PT/PoliticaPortuguesa/SitePages/Home%20Page.aspx>> [Consultado em 18/04/2024].
- Sideli, L. *et al.* (2021). Adverse effects of heavy cannabis use: even plants can harm the brain. *Pain*, 162(Suppl 1), pp. S97-s104.
- Sinclair, J. (2016). An introduction to Cannabis and the Endocannabinoid system. *Australian Journal of Herbal Medicine*, 28, pp. 107-117.
- Śmiarowska, M., Bialecka, M. e Machoy-Mokrzyńska, A. (2022). Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. *Neurol Neurochir Pol*, 56(1), pp. 4-13.
- Smith, B. H., Hopton, J. L. e Chambers, W. A. (1999). Chronic pain in primary care. *Fam Pract*, 16(5), pp. 475-482.
- Solymosi, K. e Köfalvi, A. (2017). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini Rev Med Chem*, 17(13), pp. 1223-1291.
- Sommano, S. R. *et al.* (2020). The Cannabis Terpenes. *Molecules*, 25(24), pp. 5792.
- Spanagel, R. (2020). Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions^[P]_[SEP]. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(3), pp. 241-250.
- Steeds, C. E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 34(2), pp. 55-59.
- Sutton, D. B., Punja, Z. K. e Hamarneh, G. (2023). Characterization of trichome phenotypes to assess maturation and flower development in Cannabis sativa L. (cannabis) by automatic trichome gland analysis. *Smart Agricultural Technology*, 3, pp. 100111.
- Suzuki, R., Hunt, S. P. e Dickenson, A. H. (2003). The coding of noxious mechanical and thermal stimuli of deep dorsal horn neurones is attenuated in NK1 knockout mice. *Neuropharmacology*, 45(8), pp. 1093-1100.

- Swieboda, P. *et al.* (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*, Spec no. 1, pp. 2-7.
- Tanney, C. A. S. *et al.* (2021). Cannabis Glandular Trichomes: A Cellular Metabolite Factory. *Front Plant Sci*, 12, pp. 721986.
- Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*, 13(1), pp. 23-34.
- Treede, R. D. *et al.* (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), pp. 1003-1007.
- Troup, L. J. *et al.* (2022). Perceived Stigma of Patients Undergoing Treatment with Cannabis-Based Medicinal Products. *Int J Environ Res Public Health*, 19(12), pp. 7499.
- Tsuboi, K. *et al.* (2018). Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen*, 38, pp. 28.
- Turcotte, D. *et al.* (2015). Nabilone as an Adjunctive to Gabapentin for Multiple Sclerosis-Induced Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*, 16(1), pp. 149-159.
- Überall, M. A. (2020). A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *Journal of Pain Research*, 13(null), pp. 399-410.
- Urits, I. *et al.* (2021). Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull*, 51(1), pp. 94-109.
- Volkow, N. D., Compton, W. M. e Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*, 371(9), pp. 879.
- Vučković, S. *et al.* (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*, 9, pp. 1259.
- Ware, M. A. *et al.* (2015). Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*, 16(12), pp. 1233-1242.
- Ware, M. A. *et al.* (2010). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Cmaj*, 182(14), pp. E694-701.

- Weiner, R. S. (2001). *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians, Sixth Edition*. CRC Press.
- Woodhams, S. G. *et al.* (2015). The Role of the Endocannabinoid System in Pain. *In*: SCHAIBLE, H.-G. (ed.) *Pain Control*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, pp. 119-143.
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 120(11), pp. 3742-3744.
- Zou, S. e Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*, 19(3), pp. 833.
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*, 28(2), pp. 153-157.