

Joana Sofia Gomes Teixeira

Papel do canabidiol na modulação da resposta imunitária

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Joana Sofia Gomes Teixeira

Papel do canabidiol na modulação da resposta imunitária

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Joana Sofia Gomes Teixeira

Papel do canabidiol na modulação da resposta imunitária

Atesto a originalidade do trabalho,

(Joana Sofia Gomes Teixeira)

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 Amélia Assunção e coorientação da Professora Doutora Márcia Carvalho.

Porto, 2023

RESUMO

O canabidiol (CBD), principal canabinoide não psicotrópico derivado da planta da canábis, recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* e da Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de crises epiléticas pediátricas. No entanto, o CBD também tem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores relevantes. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão atual da literatura existente sobre os efeitos do CBD na modulação do sistema imunitário. No que concerne à modulação de citocinas e quimiocinas, o CBD exibe a capacidade de regular a resposta imunitária, resultando na redução da secreção de mediadores pró-inflamatórios. Essa regulação tem implicações importantes, especialmente em doenças autoimunes, uma vez que muitas dessas condições são desencadeadas ou exacerbadas por uma resposta inflamatória desregulada mediada por citocinas. Adicionalmente, o CBD exerce influência tanto sobre a imunidade inata quanto a adaptativa, afetando a funcionalidade de diversas categorias de células do sistema imunitário, como macrófagos e linfócitos. As evidências sugerem que o sistema endocanabinoide é um alvo proeminente para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, com destaque para a capacidade do CBD de modular o sistema endocanabinoide, o que, por sua vez, regula a resposta imunitária, diminuindo a liberação de citocinas inflamatórias e influenciando diversas células do sistema imunitário. No entanto, são ainda necessários estudos clínicos para estabelecer o papel terapêutico do CBD em doenças com uma forte componente inflamatória, tais como a esclerose múltipla e outras doenças autoimunes, cancro, asma e doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Canabidiol; Sistema endocanabinoide; Sistema imunitário; Imunosupressão; Inflamação

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD), the primary non-psychoactive cannabinoid derived from the cannabis plant, has received approval from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency for the treatment of pediatric epileptic seizures. However, CBD also has relevant anti-inflammatory and immunomodulatory effects. This work aims to provide a current review of the existing literature on the effects of CBD on immune system modulation. Regarding the modulation of cytokines and chemokines, CBD demonstrates the ability to regulate the immune response, resulting in a reduction in the secretion of pro-inflammatory mediators. This regulation has important implications, especially in autoimmune diseases, as many of these conditions are triggered or exacerbated by dysregulated cytokine-mediated inflammation. Additionally, CBD influences both innate and adaptive immunity, impacting the functionality of various categories of immune system cells, including macrophages and lymphocytes. The evidence suggests that the endocannabinoid system is a prominent target for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases, with a particular emphasis on CBD's ability to modulate the endocannabinoid system, which, in turn, regulates the immune response by reducing the release of pro-inflammatory cytokines and influencing various immune system cells. Nevertheless, clinical studies are still required to establish the therapeutic role of CBD in diseases with a strong inflammatory component, such as multiple sclerosis and other autoimmune diseases, cancer, asthma, and cardiovascular diseases.

Keywords: *Cannabis sativa*; Cannabidiol; Endocannabinoid system; Immune system; Immunosuppression; Inflammation

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à Universidade Fernando Pessoa por me proporcionar a oportunidade de realizar esta pesquisa e completar este percurso académico. A todos os docentes que fizeram parte da minha formação, o meu reconhecimento pela partilha de conhecimento, pela orientação e pelo compromisso com o meu crescimento académico.

À Professora Doutora Amélia Assunção e à Professora Doutora Márcia Carvalho, agradeço do fundo do coração. A vossa orientação, sabedoria e dedicação foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu grupo de amigos, expresso a minha sincera gratidão. O vosso apoio constante, as conversas inspiradoras e a amizade que me acompanharam ao longo desta jornada académica são inestimáveis.

À minha família, quero expressar o meu profundo amor e reconhecimento. O vosso apoio incondicional, paciência e encorajamento foram fundamentais para a minha realização académica.

A todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para este projeto e para a minha jornada académica, o meu sincero agradecimento. Cada um de vocês desempenhou um papel importante no meu percurso e na realização desta dissertação.

Esta grande aventura chegou ao fim. Obrigada a todos.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Motivação	1
1.2. Objetivos.....	2
1.3. Metodologia.....	2
II. CANABIDIOL.....	3
2.1. Perspetiva histórica do canabidiol	3
2.1.1. <i>Cannabis sativa</i>	3
2.1.2. Descoberta do canabidiol.....	4
2.2. Caracterização do canabidiol.....	6
2.3. Sistema Endocanabinoide.....	7
2.3.1. Mecanismo de ação farmacológica.....	11
2.4. Enquadramento legal	13
2.4.1. Enquadramento internacional	13
2.4.2. Enquadramento legal em Portugal.....	15
2.5. Usos e potencialidades terapêuticas.....	16
2.5.1. Cancro.....	19
2.5.2. Distúrbios psiquiátricos	19
2.5.3. Efeitos adversos	19
2.5.3.1. Risco Cardiovascular	20
III. MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNITÁRIA	22
3.1. O Sistema Imunitário	22
3.2. Resposta imunitária inata e adaptativa	22
3.3. Citocinas e quimiocinas	26
3.3.1. Papel das citocinas na resposta imunitária.....	28
3.4. Impacto do CBD na resposta inflamatória.....	29
3.4.1. Mecanismos de ação anti-inflamatória do CBD.....	29
3.5. CBD e doenças autoimunes	37

3.5.1. Doença autoimune: Visão geral	37
3.5.2. O canabidiol no contexto das doenças autoimunes	37
3.5.3. Segurança e Eficácia	38
IV. CONCLUSÃO.....	40
V. BIBLIOGRAFIA	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do canabidiol. Adaptado de (Tagne <i>et al.</i> , 2019).	7
Figura 2 - Biossíntese e mecanismo de ação do sistema endocanabinoide.....	10
Figura 3 - Ação do CBD em diversas células do SI. Adaptado de (Martini <i>et al.</i> , 2023).	30
Figura 4 - Resumo dos mecanismos de supressão do SI pelo CBD. Adaptado de (Nichols e Kaplan, 2020).....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-Araquidonilglicerol
5-HT	Recetor 5-hidroxitriptamina/serotonina (do inglês, 5- <i>hydroxytryptamine receptors</i>)
AA	Ácido araquidónico
AC	Adenil ciclase
AEA	Anandamida
Akt	Proteína cinase B
AMPC	Adenosina monofosfato cíclico
APCs	Células apresentadoras de antigénio
Ca²⁺	Canais de cálcio
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CB₁	Recetor canabinoide 1
CB₂	Recetor canabinoide 2
CBD	Canabidiol
CBN	Canabinol
COX-2	Ciclooxigenase-2
CPZ	Capsazepina
CXCL2	Ligante de quimiocina 2
DAGL	Lipase do diacilglicerol (do inglês, <i>Diacylglycerol lipase</i>)
DRE	Diário da República
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, <i>European Medicines Agency</i>)
EMCDDA	Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (do inglês, <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>)
ENT	<i>Equilibrative Nucleoside Transporter</i>
ERK1/2	Cinases reguladas por sinal extracelular 1/2 (do inglês, <i>extracellular signal-regulated kinase 1/2</i>)
ETA	Etanolamina
FAAH	Hidrolase de amidas de ácidos gordos (do inglês, <i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico

GM-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos (do inglês, <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GPR	Recetores acoplados à proteína G (do inglês, <i>G protein-coupled receptor</i>)
GSH	Glutationa
IFN	Interferão
IFN-γ	Interferão-gama
Ig	Imunoglobinas
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-2R	Recetor da interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6R	Recetor da interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-17	Interleucina 17
IL-18	Interleucina 18
IL-23	Interleucina 23
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
iRTX	Iodoresiniferatoxina
JNK/MAPK	<i>c-Jun N-terminal kinase/Mitogen-activated protein kinase</i>
K⁺	Canais de potássio
LOX	Lipoxigenase
MAGL	Lipase de monoacilglicerol (do inglês, <i>Monocylglycerol Lipase</i>)
MAPKs	Proteínas cinases ativadas por mitogénio (do inglês, <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MDSCs	Células supressoras mieloides (do inglês, <i>Myeloid-derived suppressor cells</i>)

MHC-II	Complexo principal de histocompatibilidade II (do inglês, <i>major histocompatibility complex II</i>)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (do inglês, <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NAPE	N-araquidonil-fosfatidiletanolamina
NF-κB	Fator nuclear <i>kappa B</i>
NK	Células <i>Natural Killer</i>
NLR	Recetores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (do inglês, <i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor</i>)
NLRP3	Domínio Pirina da Família NLR Contendo 3 genes (do inglês, <i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3 gene</i>)
Nrf2	Fator relacionado ao eritroide nuclear 2 (do inglês, <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>)
PAMP	Padrões moleculares associados a patogênicos (do inglês, <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>)
PI3K	Fosfoinositídeo 3-cinase
PKA	Proteína cinase A
PLD	Fosfolipase-D
PPAR	Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (do inglês, <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>)
PPARγ	Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma gama
PRR	Recetores de reconhecimento de padrões moleculares (do inglês, <i>Pattern recognition receptors</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>)
SI	Sistema imunitário/Imunológico
SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
TAK-1	Cinase ativada pelo fator de crescimento transformador 1 (do inglês, <i>Transforming growth factor beta-activated kinase 1</i>)
TGF-β	Fator de transformação do crescimento beta

Th1	<i>T helper 1</i>
Th2	<i>T helper 2</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
TNF	Fator de necrose tumoral (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
TNF-β	Fator de necrose tumoral beta (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor-beta</i>)
Tregs	Células T reguladoras
TRP	Recetor vaniloide de potencial transitório
TRPV1	Recetor vaniloide de potencial transitório do tipo 1 (do inglês, <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>)
XO	Xantina Oxidase
Δ^8-THC	Δ^8 -Tetrahydrocannabinol
Δ^9-THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

I. INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é o segundo fitocanabinoide mais abundante na planta da canábis, logo a seguir ao Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). No entanto, o CBD é destituído dos efeitos psicotrópicos (euforia) associados ao Δ^9 -THC. O Epidiolex® (solução oral de CBD) foi recentemente licenciado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou à síndrome de Dravet. Nos últimos anos, a investigação científica tem testemunhado um crescente interesse pelas propriedades terapêuticas do CBD e, em particular, pelo seu potencial impacto na modulação da resposta imunitária (Peyravian *et al.*, 2020). A resposta imunitária é um sistema complexo e multifacetado que desempenha um papel fundamental na defesa do organismo contra agentes patogénicos, bem como na manutenção da saúde (Moreira, 2013). A investigação nesta área tem evidenciado que o CBD possui a capacidade de interagir com o sistema imunitário de múltiplas formas, exercendo influência sobre a resposta inflamatória, a produção de citocinas e quimiocinas, a ativação das células do sistema imunitário e a comunicação entre os diferentes componentes do sistema imunitário (Nichols e Kaplan, 2020).

No entanto, uma resposta imunitária desregulada pode levar a uma série de distúrbios, afetando a saúde (Ramani *et al.*, 2015). Por conseguinte, o CBD tem demonstrado potencial terapêutico em doenças onde a resposta imunitária hiperativa ou insuficiente desempenha um papel crucial (Almogi-Hazan e Or, 2020). Consequentemente, tornou-se uma questão fundamental explorar os mecanismos de ação do canabidiol, a segurança e eficácia, bem como as perspetivas para a aplicação clínica e é, portanto, neste contexto que o CBD tem sido objeto de investigação extensa, com o objetivo de compreender o seu potencial na modulação dos processos imunitários (Peyravian *et al.*, 2020).

1.1. Motivação

A publicação da Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, designada de “Lei da canábis para fins medicinais”, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais, nomeadamente no que concerne a sua prescrição e dispensa em farmácia. Perante a disponibilidade crescente de terapias à base de canabinoides, nomeadamente de canabidiol (CBD), torna-se vital o conhecimento por parte dos farmacêuticos das suas potencialidades terapêuticas.

1.2. Objetivos

O objetivo principal desta dissertação é fornecer uma análise abrangente do papel do CBD na modulação da resposta imunitária. Na primeira parte deste trabalho pretendeu-se rever a história do CBD, desde a sua descoberta como um dos constituintes da planta da canábis até às suas aplicações atuais na área da saúde. Na segunda parte, pretendeu-se analisar as evidências do efeito imunossupressor e anti-inflamatório do CBD, mecanismos subjacentes e explorar o seu potencial terapêutico em diversas patologias relacionadas com a resposta imunitária, com especial destaque para as doenças autoimunes.

1.3. Metodologia

Foi conduzida uma revisão narrativa abrangendo diversos artigos científicos relacionados ao tema. As bases de dados consultadas e utilizadas para a pesquisa incluem a PubMed, B-on, Science Direct, Google Livros e Google Académico, com a finalidade de identificar as publicações relevantes. Nesta pesquisa, foram utilizadas palavras-chave em inglês, tais como “*Cannabis sativa*”, “Canabidiol”, “Endocannabinoid system”, “Immune system”, “Immunosuppression”, “Inflammation”. Os artigos foram selecionados tendo em conta a sua relevância para o tema em estudo.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados a partir de 1964, em português e inglês, com foco especial em datas mais recentes, principalmente de 2013 a 2023. Esta abordagem incluiu artigos anteriores a essa década, uma vez que remetem às descobertas iniciais sobre o canabidiol. Foi ainda recolhida informação em jornais e sites governamentais, através do motor de busca “Google”. Essa pesquisa foi realizada entre setembro de 2022 e outubro de 2023.

II. CANABIDIOL

2.1. Perspetiva histórica do canabidiol

2.1.1. *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* é uma das plantas mais antigas usadas para fins medicinais. De presumível origem asiática, mais especificamente da Ásia Central (Bonini *et al.*, 2018), o conhecimento das várias aplicações possíveis desta planta foi-se difundindo pelo mundo, acompanhando o comércio e as suas rotas e o padrão migratório. Foi cultivada e explorada pela humanidade pelas suas inúmeras propriedades e usos, como importante fonte de fibra, de alimento e ainda de medicamento, além de ser adaptável a uma variedade de habitats (Pisanti e Bifulco, 2018). O seu valor medicinal foi registado há milhares de anos, na mais antiga farmacopeia chinesa “Shen Nung Pen Ts'ao Ching”, escrita no primeiro século a.C., que lista todos os medicamentos tradicionais que foram usados por via oral e transmitidos por mais de dois mil anos desde o reinado do imperador Shen Nung, também conhecido como pai da medicina chinesa (Pisanti e Bifulco, 2018; Touw, 1981). Na medicina chinesa, o seu uso concentrou-se no tratamento de dores reumáticas, obstipação, malária, beribéri e problemas ginecológicos.

Foram ainda encontrados indícios do uso de *Cannabis sativa* na medicina tradicional antiga no Japão, Índia, Egito, Irão e na medicina árabe (Almogi-Hazan e Or, 2020). O seu uso espalhou-se para o ocidente e, em 1563, o médico português Garcia de Orta escreveu o livro “Colóquio dos simples, e drogas e coisas medicinais da Índia”, onde falou sobre os seus benefícios medicinais e efeitos terapêuticos (Fonseca *et al.*, 2019). No entanto, apenas no final de 1830 foi usada regularmente na Europa para fins medicinais (Fonseca *et al.*, 2019).

Na Índia, era utilizada para tratar uma variedade de condições, como dor, epilepsia, ansiedade, inflamações e infeções (Mikuriya, 1969; Touw, 1981). A canábis foi amplamente consumida, tanto como medicamento como substância recreativa (Pisanti e Bifulco, 2018), uma vez que os seus efeitos psicoativos eram já conhecidos na Índia (Touw, 1981).

A utilização medicinal rapidamente se alargou com a disseminação de diversos medicamentos de venda livre disponíveis nas farmácias. Em 1854, a canábis foi incluída

no “United States Dispensatory”, resultando num aumento significativo no mercado norte-americano de remédios caseiros contendo canábis (Robson, 2001). Nos Estados Unidos, o cânhamo era cultivado em larga escala, porém, os consumidores desconheciam o uso fumado da canábis e os seus efeitos psicotrópicos (Ballotta e Sousa, 2005). Em 1938, a Lei Canadense de Ópio e Narcóticos tornou o cultivo de canábis ilegal (Cherney e Small, 2016). O seu uso como droga recreativa foi aumentando ao longo dos anos, resultando na sua exclusão da Farmacopeia Americana, em 1941 (Zuardi *et al.*, 2006).

O inesperado aumento do uso recreativo de canábis, que teve sérias repercussões sociais no Reino Unido e em outros países ocidentais, combinado com o isolamento do principal fitocanabinoide da planta, o Δ^9 -THC, por Gaoni e Mechoulam em 1964 (Gaoni e Mechoulam, 1964), contribuiu significativamente para o aumento do interesse científico pela canábis a partir de 1965 (Pertwee, 2006).

Foi no decorrer do século XIX que as características farmacológicas e os efeitos tóxicos da canábis foram objeto de estudo, graças ao médico irlandês William Brooke O’Shaughnessy, que deu início à sua pesquisa sobre a planta enquanto exercia a sua profissão na Índia. Após o seu regresso à Europa, partilhou as suas descobertas acerca dos potenciais benefícios medicinais da canábis com a comunidade médica (MacGillivray, 2017).

No século XX, observou-se uma diminuição na utilização da canábis como medicamento, uma vez que nesse período surgiram no mercado os primeiros analgésicos e anti-inflamatórios, como a aspirina, que apresentavam margens de segurança e perfis farmacológicos superiores e não tinham efeitos psicoativos, ao contrário da canábis (Pisanti e Bifulco, 2018).

A canábis permanece como a droga ilícita mais consumida no mundo, especialmente entre adolescentes e jovens adultos para fins recreativos. Em relação à situação na Europa até o final de 2018, a prevalência do uso de canábis é aproximadamente cinco vezes maior do que o uso de outras substâncias (EMCDDA, 2019).

2.1.2. Descoberta do canabidiol

O CBD surge como um protagonista intrigante na vasta história da canábis, desvendando uma narrativa de descobertas, aplicações terapêuticas e um crescente interesse científico.

Embora tenha sido isolado pela primeira vez da canábis em 1940, pelo químico Roger Adams, a estrutura do CBD não foi completamente elucidada até 1963 (Burstein, 2015). A época de maior destaque na farmacologia da canábis teve, então, início nos anos 60, quando Raphael Mechoulam e sua equipa em Israel conseguiram isolar e sintetizar o CBD, o THC e outros fitocanabinoides (Russo e Marcu, 2017). Após a elucidação destas estruturas, os estudos continuaram e em 1965, no laboratório de Raphael Mechoulam, ocorreu a primeira síntese do (\pm)-CBD e do (\pm)- Δ^9 -THC, marcos que rapidamente levaram à síntese dos enantiómeros (+)- e (-)- desses canabinoides, bem como do Δ^8 -THC (Pertwee, 2006). A pesquisa farmacológica aumentou significativamente a partir desta altura, com a síntese de vários canabinoides sintéticos para a investigação das relações entre a sua estrutura e atividade (Fonseca *et al.*, 2019).

Estes avanços conduziram, em 1988, à descoberta de recetores específicos, nomeadamente o recetor canabinoide 1 (CB₁) (Fonseca *et al.*, 2013) e, três anos depois, do recetor canabinoide 2 (CB₂), assim como dos seus ligandos naturais, conhecidos como endocanabinoides (Amin e Ali, 2019; Fonseca *et al.*, 2019). A descoberta dos recetores endocanabinoides no corpo humano e a identificação de substâncias endógenas semelhantes à canábis, chamadas de endocanabinoides, abriram novas perspetivas para a pesquisa de canabinoides, incluindo o CBD.

A partir da década de 1990, vários estados dos Estados Unidos da América e outros países ao redor do mundo começaram a legalizar o uso medicinal da canábis (Pisanti e Bifulco, 2017), incluindo o CBD (Cherney e Small, 2016). Isso abriu caminho para um maior interesse e acesso ao CBD como tratamento médico. Nas décadas de 2000 e 2010, houve um aumento significativo na pesquisa sobre o CBD e os seus possíveis benefícios terapêuticos. Os estudos começaram a sugerir que o CBD poderia ter propriedades anti-inflamatórias, antiepilépticas, antipsicóticas, analgésicas, ansiolíticas e neuroprotetoras, entre outras (Bridgeman e Abazia, 2017; Nichols e Kaplan, 2020). Além dos seus benefícios terapêuticos, o CBD tornou-se amplamente popular e acessível numa variedade de produtos. A maioria dos produtos à base de CBD disponíveis no mercado não recebeu a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) (Britch, Babalonis e Walsh, 2021). O CBD não regulamentado está disponível em diversas formas, como cápsulas para ingestão oral, tinturas, óleos sublinguais, cremes, bálsamos, pomadas para aplicação tópica, líquidos ou formações cristalizadas (cera) para vaporização, bem como em diferentes suplementos dietéticos (Britch, Babalonis e Walsh, 2021).

Em 2018, a FDA dos Estados Unidos aprovou o Epidiolex, um produto farmacêutico canabinoide à base de CBD, para o tratamento de síndromes raras de epilepsia infantil, a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (Devinsky *et al.*, 2016). Esta aprovação foi um marco significativo na aceitação do CBD como tratamento médico.

2.2. Caracterização do canabidiol

O canabidiol, ou CBD, é um dos mais de cem compostos químicos, designados de fitocanabinoides, encontrado na planta *Cannabis sativa* (Peyravian *et al.*, 2020), conhecida por diferentes denominações comuns, incluindo cânhamo indiano e marijuana, dependendo das variedades e usos específicos da planta. Nos últimos anos, a canábis e os canabinoides tem atraído a atenção da comunidade científica em todo o mundo, por oferecerem benefícios terapêuticos significativos para um amplo escopo de condições patológicas, tornando-se, sem dúvida, uma das plantas mais investigadas.

Os canabinoides são compostos químicos derivados do dibenzopireno ou monoterpeneoide, e até à data, foram identificados cerca de 125 canabinoides (Al Ubeed *et al.*, 2022; Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019). Os mais estudados e relevantes incluem o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), o canabinol (CBN) e o canabidiol (CBD).

O CBD é o segundo componente mais abundante da *Cannabis sativa*, relegando o primeiro lugar para o Δ^9 -THC (Pisanti e Bifulco, 2018), abrangendo cerca de 40% dos extratos da planta (Peyravian *et al.*, 2020) e não possui os efeitos psicológicos (não induz euforia) característicos da canábis em seres humanos (Zuardi *et al.*, 1982). É, portanto, o principal fitocanabinoide não psicotrópico e existe em grandes quantidades nas folhas e flores das plantas da canábis (Tagne *et al.*, 2019). As propriedades químicas distintas do CBD, juntamente com a sua capacidade de interagir com o sistema endocanabinoide do organismo, conferem-lhe um caráter intrigante para a investigação e aplicação médica. O CBD apresenta muitos efeitos farmacológicos benéficos, que incluem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Iffland e Grotenhermen, 2017). Além disso, faz parte de um conjunto de compostos com características ansiolíticas, antipsicóticas, antidepressivas e anticonvulsivantes, entre outras (Lim, See e Lee, 2017). Os efeitos biológicos do CBD, incluindo os seus diferentes alvos moleculares, como os recetores canabinoides e outros componentes do sistema endocanabinoide, com os quais interage,

têm sido objeto de extensa investigação. O potencial terapêutico do CBD tem sido avaliado em condições que abrangem doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, oncológicas e metabólicas, geralmente associadas a situações de stress oxidativo e inflamação (Bonini *et al.*, 2018). Um dos usos mais amplamente estudados do CBD é o seu efeito terapêutico na diabetes e nas suas complicações (Smeriglio *et al.*, 2018).

Apesar de possuir semelhanças estruturais com o principal constituinte psicotrópico da canábis, o Δ^9 -THC, ao contrário deste, o CBD é bicíclico, composto por um anel aromático e por um terpeno, dispostos em planos praticamente perpendiculares entre si (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019), e, ainda, por uma cadeia lateral pentila (Nichols e Kaplan, 2020).

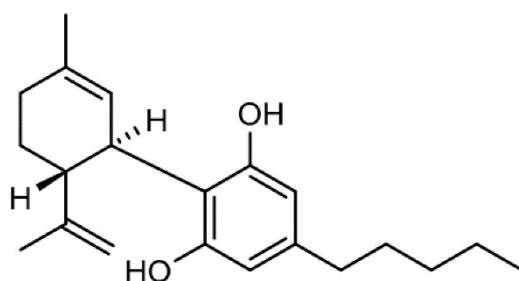


Figura 1 - Estrutura química do canabidiol. Adaptado de (Tagne *et al.*, 2019).

2.3. Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é uma rede complexa de moléculas, recetores e enzimas. É composto pelos recetores canabinoides (CB₁ e CB₂), os seus ligandos naturais (endocanabinoides) e as enzimas envolvidas na sua produção e degradação. Esta é a constituição essencial do sistema endocanabinoide (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018).

O sistema endocanabinoide tem sido alvo de estudo devido à sua relevância em diversas condições médicas, tornando-se um foco importante de pesquisa em áreas como a medicina, a neurociência e a farmacologia. A compreensão deste sistema é essencial para o desenvolvimento de novas terapias médicas e tratamentos, incluindo o uso de canabinoides exógenos, como o CBD e o THC, para tratar uma variedade de condições

médicas. É um importante sistema molecular responsável pelo controle da homeostase e está se tornando um alvo cada vez mais popular da farmacoterapia (Aswad *et al.*, 2022). Este sistema está amplamente distribuído em todo o organismo e desempenha um papel fundamental na regulação de diversas funções fisiológicas, tais como o equilíbrio energético, a regulação da pressão arterial, a estimulação do apetite, o alívio da dor, o desenvolvimento embrionário, o controle da emese, memória, a aprendizagem e a resposta imunitária, entre outras funções. Além disso, desempenha um papel protetor em condições patológicas, ajudando a prevenir o desenvolvimento de certos distúrbios (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018; Maccarrone *et al.*, 2015; Mechoulam e Parker, 2013).

Os recetores CB₁ parecem ser responsáveis pela maioria, senão todos, dos efeitos psicoativos do Δ^9 -THC e dos seus derivados (Di Marzo, 2018; Mackie, 2006). Esses recetores CB₁ são os mais abundantes recetores acoplados à proteína G no SNC e estão especialmente presentes em neurónios localizados nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, neocórtex, hipotálamo e córtex límbico (Benbadis *et al.*, 2014). Essa distribuição corresponde aos efeitos comportamentais mais evidentes da canábis nas funções associadas a essas áreas do cérebro (Mackie, 2006). De facto, essas regiões cerebrais desempenham papéis essenciais na atividade motora (gânglios da base), memória de curto prazo (hipocampo), coordenação (cerebelo), função cognitiva (neocórtex), sedação (córtex límbico) e apetite (hipotálamo) (Sachs, McGlade e Yurgelun-Todd, 2015). Embora também se encontrem densidades significativas em algumas áreas do tronco cerebral, não são encontradas nas regiões dos centros respiratórios medulares (Robson, 2014), o que pode explicar a baixa toxicidade e, portanto, o reduzido risco de sobredosagem (Dinis-Oliveira, 2014). Por fim, os recetores CB₁ também são encontrados em menor densidade em vários tecidos periféricos e células, incluindo tecido cardiovascular, trato gastrointestinal, fígado, sistema reprodutivo, músculos, ossos e pele (Le Boisselier *et al.*, 2017).

Os recetores CB₂ estão predominantemente presentes em células do sistema imunitário (SI), incluindo macrófagos, linfócitos B e T, células NK, mastócitos monócitos, presentes em órgãos linfoides como o baço, amígdalas, medula óssea e timo (Grotenhermen, 2003; Pertwee, 2005; Spanagel, 2020). Estes recetores CB₂ desempenham um papel na regulação da libertação de citocinas e na migração de neutrófilos e macrófagos, contribuindo para a redução do processo inflamatório e a modulação da dor neuropática

(Niu *et al.*, 2017; Vučković *et al.*, 2018). No entanto, também foram identificados receptores CB₂ no SNC, particularmente nas células de microglia (Pertwee, 2005; Silveira, Wegener e Joca, 2021), o que levou a investigação sobre o potencial dos fitocanabinoides no tratamento da doença de Alzheimer (Borgelt *et al.*, 2013), embora ainda não tenha sido totalmente confirmado (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018). Os receptores CB₂ também são encontrados no tecido pulmonar, uterino e ósseo, incluindo osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. As mutações ou polimorfismos no CB₂ estão associados à osteoporose em populações humanas, e estudos em ratinhos *knock-out* para o CB₂ mostraram perda acelerada de massa óssea trabecular relacionada à idade (Russo e Marcu, 2017).

A identificação dos ligandos endógenos dos receptores canabinoides foi crucial para entender a sua importância funcional (Martin, 2007). Atualmente, foram identificados cerca de 200 endocanabinoides, no entanto, a anandamida (N-araquidoniletanolamida, AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) são os mais significativos (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018; Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016).

A AEA e o 2-AG ligam-se aos receptores CB₁ e CB₂ com diferentes graus de afinidade. A AEA age como um agonista parcial dos receptores CB₁ e CB₂ (Joshi e Onaivi, 2019), com uma afinidade significativamente maior pelo recetor CB₁ em comparação com o recetor CB₂ (Di Marzo e De Petrocellis, 2012; Tsuboi *et al.*, 2018). Por outro lado, o 2-AG age como um agonista total dos receptores CB₁ e CB₂, embora a sua afinidade seja considerada baixa a moderada. No entanto, devido à sua maior abundância no cérebro em comparação com a AEA, acredita-se que o 2-AG seja o principal ligando endógeno dos receptores canabinoides no SNC (Di Marzo e De Petrocellis, 2012).

Os endocanabinoides são substâncias lipídicas originadas do ácido araquidónico (Chen *et al.*) (Hillard, 2018). É amplamente aceite que essas substâncias são produzidas a partir de precursores lipídicos nas membranas em resposta a estímulos, quer sejam fisiológicos ou estímulos patológicos (Fowler, 2013). A biossíntese (Figura 2) ocorre nos neurónios pós-sinápticos após a entrada de cálcio e a subsequente ativação de enzimas responsáveis pela sua formação.

O metabolismo da AEA e do 2-AG segue vias distintas (Rahman *et al.*, 2014). De forma geral, a AEA é sintetizada a partir de precursores de fosfolípidos das membranas,

principalmente através da ação sequencial da N-aciltransferase e da fosfolipase D específica para N-acilfosfatidiletanolaminas. Por outro lado, a síntese do 2-AG é principalmente realizada por duas lipases de diacilglicerol (DAGL α/β). Uma vez produzidos, a AEA e o 2-AG são captados pelo transportador de membrana de endocanabinoides e ficam disponíveis para ativar os recetores canabinoides localizados nas terminações pré-sinápticas. O seu efeito é rápido devido à rápida recaptção e subsequente degradação enzimática intracelular. No caso da AEA, esta é hidrolisada principalmente pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH), que quebra a AEA em AA e etanolamina (ETA) na membrana pós-sináptica. No que diz respeito ao 2-AG, a principal enzima responsável por sua hidrólise é a lipase de monoacilglicerol (MAGL), que o decompõe em AA e glicerol na membrana pré-sináptica. Alternativamente às vias de hidrólise, tanto a AEA como o 2-AG podem ser oxidados por enzimas como ciclooxigenase-2, lipoxigenases ou sistema citocromo P450 (Rahman *et al.*, 2014).

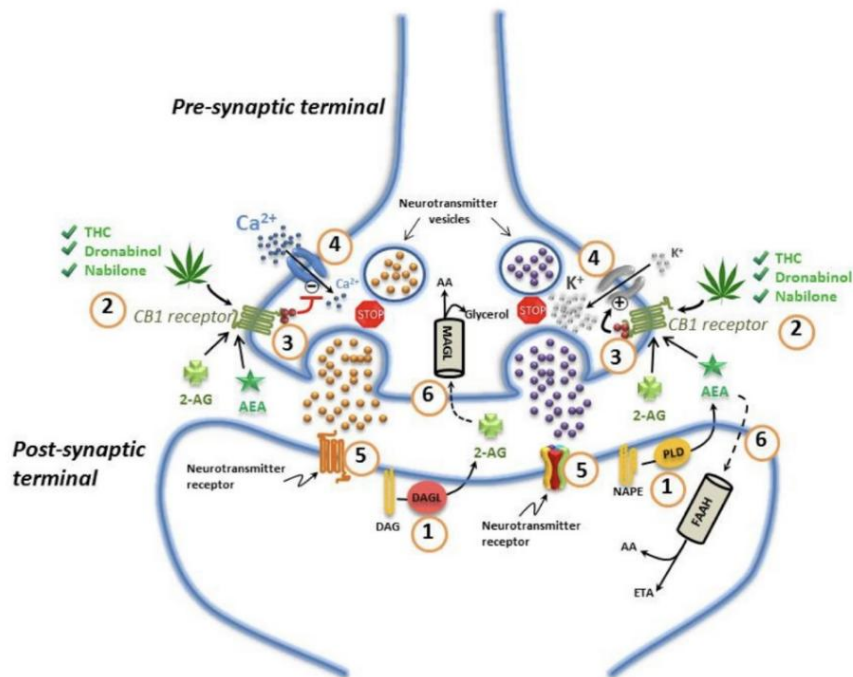


Figura 2 - Biossíntese e mecanismo de ação do sistema endocanabinoide.

(1) Os endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidionilglicerol (2-AG), são produzidos em resposta a estímulos, como potenciais de ação em neurónios e terminais pós-sinápticos. A AEA é formada pela quebra do lípido da membrana N-araquidionilfosfatidiletanolamina (NAPE) por uma fosfolipase-D (PLD), enquanto o 2-AG é sintetizado pela

hidrólise do diacilglicerol da membrana mediada pela lipase de diacilglicerol (DAGL); (2) Ambos a AEA e o 2-AG se difundem retrogradamente em direção aos terminais pré-sinápticos e, de maneira análoga aos canabinoides externos, como o Δ^9 -THC, o dronabinol e a nabilona, eles ligam-se e acionam os receptores CB₁ acoplados a proteínas G; (3) Com a ativação da sinalização da proteína Gi/o, a ligação de agonistas fitocannabinoides e endocannabinoides aos receptores CB₁ conduz à inibição da adenilciclase, resultando na redução da formação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e da atividade da proteína cinase A; (4) Nos canais de potássio (K⁺) dependentes da proteína Gi/o, ocorre a abertura (indicados com "+") durante a ativação do recetor CB₁. Isso resulta na hiperpolarização dos terminais pré-sinápticos e, simultaneamente, fecha os canais de cálcio (Ca²⁺) (indicados com "-"), evitando a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios armazenados, como o glutamato e o GABA; (5) Uma vez libertados, os neurotransmissores difundem-se e ligam-se aos receptores pós-sinápticos; (6) A AEA e o 2-AG são recapturados nos terminais nervosos, possivelmente por meio de um transportador especializado, e sofrem degradação. A AEA é processada pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH), enquanto o 2-AG é degradado pela lipase de monoacilglicerol (MAGL), resultando na formação de ácido araquidónico (Chen *et al.*) e etanolamina (ETA) ou ácido araquidónico (Chen *et al.*) e glicerol. Adaptado de (Canada, 2018).

2.3.1. Mecanismo de ação farmacológica

Como já foi dito anteriormente, os receptores CB₁ e CB₂ pertencem à família de receptores acoplados à proteína G, mais especificamente às proteínas G_{i/o} (Howlett, 2005), e são codificados pelos genes CNR1 e CNR2, respetivamente (Zou e Kumar, 2018). Os receptores CB₁ são predominantemente encontrados no SNC, enquanto os receptores CB₂ têm uma distribuição mais concentrada nas células do SI (Basu e Dittel, 2011; Busquets-Garcia, Bains e Marsicano, 2018; Turcotte *et al.*, 2016).

Estes receptores são compostos por sete α -hélices que atravessam a membrana celular (domínios transmembranares). Expõem o terminal amina no ambiente extracelular, enquanto o terminal carboxilo fica localizado no interior da célula. Esta porção intracelular tem a função de transmitir o sinal de ativação que se inicia no domínio extracelular do recetor (Howlett, 2005).

A ativação dos receptores CB₁ e CB₂ desencadeia a modulação de três principais vias de sinalização (Figura 2) (Zou e Kumar, 2018). Quando o recetor CB₁ é ativado, acoplado à proteína G_{i/o}, inibe a atividade da adenilciclase (AC), o que, por sua vez, inibe a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), afetando a transdução do sinal intracelular e

a atividade da proteína cinase A (PKA) (Bellone, Lüscher e Mameli, 2008; Haushalter *et al.*, 2018; Saroz *et al.*, 2019). No que diz respeito ao CB₁, ocorre, ainda, uma diminuição da entrada de Ca²⁺ através de diferentes canais de cálcio e um aumento da atividade dos canais de potássio (Howlett, 2005). Todas estas ações têm um impacto crucial em várias respostas celulares, incluindo ativação enzimática e expressão genética, afetando, ainda, o impulso nos neurónios pré-sinápticos, resultando numa redução da transmissão do sinal nervoso para os neurónios pós-sinápticos (Sassone-Corsi, 2012; Vučković *et al.*, 2018). Além disso, o recetor CB₁ regula proteínas cinases ativadas por mitogénios (MAPKs) envolvidas em respostas inflamatórias e imunitárias (Dalton e Howlett, 2012; Dobovišek, Hojnik e Ferk, 2016). Ativa, ainda, a via PI3K/Akt, que envolve a fosfoinosítideo 3-cinase (PI3K) e a proteína cinase B (Akt), relacionada com o crescimento e sobrevivência celular (Ozaita, Puighermanal e Maldonado, 2007; Sánchez *et al.*, 2003). O recetor CB₂ também modula a AC e o cAMP, inibindo a PKA através da ligação à proteína G_{i/o} (Demuth e Molleman, 2006; Khan *et al.*, 2016). No que diz respeito ao recetor CB₂, não ocorre modulação dos canais iónicos (Russo e Marcu, 2017).

Os fitocanabinoides têm níveis variados de afinidade pelos recetores CB₁ e CB₂ (Morales, Hurst e Reggio, 2017).

A fraca afinidade do CBD aos recetores CB₁ e CB₂, contrariamente ao THC (Kopustinskiene *et al.*, 2022), indica que a forma como o CBD atua, do ponto de vista farmacodinâmico, é desvinculada desses recetores (Bouron, 2018; Pertwee, 2008; Sacks *et al.*, 2018; Zlebnik e Cheer, 2016). Em vez de se ligar diretamente aos recetores CB₁, o CBD modula a sua atividade, podendo atuar como um modulador alostérico negativo (McPartland, Glass e Pertwee, 2007; Pellati *et al.*, 2018).

Os estudos *in vitro* demonstraram que o CBD exibe uma atividade antagonista fraca em relação aos recetores CB₁ e CB₂ na presença de Δ⁹-THC (Thomas *et al.*, 2007). De facto, quando administrado em conjunto com o Δ⁹-THC, o CBD parece minimizar alguns dos seus efeitos indesejáveis no contexto medicinal, como a sensação de euforia, aumento da frequência cardíaca, prejuízos cognitivos, impacto na memória e sintomas psicóticos (Robson, 2014).

O CBD desempenha ainda um papel na regulação de vários recetores que estão fora do sistema endocanabinoide. Este composto canabinoide não psicoativo age como um

inibidor do recetor acoplado à proteína G 55 (GPR55) (Morales, Hurst e Reggio, 2017) e do recetor acoplado à proteína G 18 (GPR18) (McHugh *et al.*, 2014). Além disso, os recetores de serotonina têm sido associados aos efeitos terapêuticos do CBD. Diferentes estudos indicaram que esse composto canabinoide atua como um agonista total do recetor 5HT_{1A}, um agonista parcial de fraca intensidade do recetor 5HT_{2A} e um antagonista não competitivo do recetor 5HT_{3A}, que são tipos de recetores que serotonina (Rock *et al.*, 2012). Também foi sugerida a capacidade do CBD de ativar os recetores de adenosina A₁ (Gonca e Darıcı, 2015). A influência do CBD sobre esses recetores pode desempenhar um papel na mediação dos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores.

2.4. Enquadramento legal

Nos últimos anos, a questão do enquadramento legal da canábis emergiu como um tema de grande relevância, tanto a nível nacional quanto internacional. O debate sobre a legalização da canábis abrange uma série de considerações, incluindo questões de saúde pública, justiça social, economia, bem-estar individual e controle de substâncias psicoativas. O enquadramento legal da canábis varia amplamente de país para país e, em alguns casos, até mesmo dentro das jurisdições nacionais, estando sujeito a mudanças significativas ao longo do tempo.

2.4.1. Enquadramento internacional

A história da canábis apresenta aspetos políticos e legais profundamente controversos. Do ponto de vista da regulamentação internacional de drogas, a canábis é categorizada como uma das substâncias mais perigosas, embora o seu uso terapêutico e científico, bem como dos produtos à base de canábis não seja proibido pelas normas internacionais de regulamentação.

Efetivamente, a canábis é mencionada duas vezes na Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes. Primeiramente, é listada no Quadro I, que inclui a canábis, resina de canábis, tinturas de canábis e extratos. Este quadro abrange substâncias que são consideradas apresentar um elevado risco de abuso. Além disso, a canábis também está mencionada no Quadro IV, onde estão incluídas as substâncias mais perigosas, já listadas no Quadro I, e que são particularmente prejudiciais, além de terem um valor terapêutico limitado (GDDC, 2018).

Embora estejam categorizadas como perigosas, as abordagens de controlo variam de país para país em relação à gravidade da infração de posse e consumo, o que, por sua vez, influencia as respostas legais e/ou administrativas. Na Europa, a resposta penal ou administrativa a infrações relacionadas com o uso de drogas é da competência dos Estados-Membros da União Europeia. Portanto, enquanto alguns países optaram pela descriminalização, tornando a posse de drogas uma infração não criminal, outros defendem penalizações severas para a posse de pequenas quantidades de drogas, que podem resultar em prisão por vários anos (EMCDDA, 2018).

No entanto, o controle internacional da canábis é anterior a 1961. A 9 de fevereiro de 1925, na segunda Convenção Internacional do Ópio, assinada em Genebra, a *Cannabis sativa* foi incluída na lista de substâncias sujeitas a controle nacional e internacional (Ballotta e Sousa, 2005).

Ao longo dos anos, o sistema internacional de controlo de drogas foi evoluindo e, em 1971, a “Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas” ampliou a regulamentação internacional sobre a canábis, listando o THC como uma substância controlada (EMCDDA, 2018). Em 1988, a Convenção de Viena, conhecida como "Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Narcóticos e Substâncias Psicotrópicas", introduziu medidas mais rigorosas para o controle da canábis, estabelecendo restrições severas sobre sua produção e distribuição (EMCDDA, 2023).

Entretanto, nos anos que se seguiram, assistiu-se a um aumento dos debates e evoluções nas políticas relacionadas com a canábis a nível global. Vários países iniciaram reformas nas suas leis, autorizando o uso medicinal da canábis, como foi o caso dos Estados Unidos, onde a canábis medicinal é legal em 29 estados e distritos, e, em alguns casos, até mesmo o seu uso recreativo, como é o caso de sete estados dos Estados Unidos (Alaska, Califórnia, Colorado, Maine, Massachusetts, Oregon, Washington e Washington D.C.) (Papaseit *et al.*, 2018).

No Canadá, a canábis terapêutica tornou-se legal no início de 2018, e em outubro do mesmo ano, a sua utilização para fins recreativos foi regulamentada através do *Cannabis Act* (Dinis-Oliveira, 2019). Na Europa, ao contrário dos Estados Unidos, a utilização da canábis apenas é permitida para fins medicinais em países como a Alemanha, Holanda e Itália, tendo Portugal integrado esta lista mais recentemente (Papaseit *et al.*, 2018).

Além disso, também devemos considerar os acontecimentos que têm ocorrido no continente americano, devido à legalização da canábis em alguns estados, o que deu origem a um rápido crescimento do mercado comercial de canábis. Como consequência, estão a surgir inovações na disponibilidade da droga e nos métodos de administração, tais como variedades de canábis muito potentes, líquidos para vaporizar e produtos comestíveis. Em alguns estados, a legalização do uso recreativo de drogas tem sido acompanhada por regulamentações que permitem o acesso à canábis para fins medicinais (EMCDDA, 2018b). Alguns destes produtos estão a entrar no mercado europeu, representando um novo desafio no que diz respeito à deteção e ao controlo de substâncias ilícitas (EMCDDA, 2019).

Em novembro de 2020, o Tribunal de Justiça Europeu publicou um acórdão declarando que o CBD extraído da planta de canábis não deveria ser considerado uma droga sob a Convenção Única das Nações Unidas sobre Estupefacientes de 1961 (EMCDDA, 2020).

2.4.2. Enquadramento legal em Portugal

Em Portugal, as políticas relacionadas com drogas começaram a ser delineadas no século XX, seguindo as recomendações da “Convenção Internacional do Ópio”, assinada em Haia, a 23 de janeiro de 1912. As primeiras leis sobre drogas em Portugal datam de 1924, com a promulgação da Lei n.º 1687, cuja implementação foi estabelecida pelo Decreto n.º 10375, datado de 9 de dezembro. Em 1926, o país adotou as disposições da Convenção Internacional do Ópio, com o Decreto-Lei n.º 12210 de 24 de agosto.

No entanto, o uso e abuso de substâncias estupefacientes e psicotrópicas começaram a ser preocupações nos anos 70, embora com menos impacto social em comparação a outros países europeus. A resposta pública a essa problemática começou a ser desenvolvida a partir dessa época (SICAD, 2019).

A 22 de janeiro de 1993, Portugal aprovou o Decreto-Lei n.º 15/93, que definiu o enquadramento legal para o tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (DRE, 1993). Além de estabelecer as normas aplicáveis ao tráfico, lavagem de dinheiro e outras crimes relacionados a essas substâncias, o Decreto-Lei n.º 15/93, também define as condições sob as quais é permitido o cultivo, a produção, a fabricação, o uso, a comercialização, a distribuição, a importação e a exportação dessas substâncias (conforme estipulado no parágrafo 4 do artigo 2º). Conforme estabelecido neste Decreto-

Lei, o cultivo, a produção, o uso, a distribuição, comercialização, exportação, importação, o transporte, trânsito, a posse por qualquer motivo e a utilização de plantas, substâncias e preparações listadas nas tabelas I a IV anexas ao mesmo, estão sujeitos a regulamentações e autorizações concedidas pelo INFARMED. Este processo deve ser conduzido dentro dos limites rigorosos das necessidades do país, com prioridade para os interesses de natureza médica, médico-veterinária, científica e educacional (de acordo com o parágrafo 1 do artigo 4º).

No final dos anos 90, Portugal enfrentou um grave problema de saúde pública relacionado com a toxicod dependência, especialmente o consumo de heroína. Isso levou a uma mudança na política de drogas, culminando na aprovação da Lei n.º 30/2000 (DRE, 2000), que definiu o regime jurídico para o consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, e, posteriormente, do Decreto-Lei n.º 130-A/2001, de 23 de abril (DRE, 2001). Esta alteração legal possibilitou a descriminalização do consumo de drogas, bem como a compra e posse para uso pessoal, deixando de configurar um delito.

Contudo, com a aprovação da Lei n.º 30/2000, datada de 29 de novembro, que foi desenvolvida com base nas recomendações apresentadas no relatório final da Comissão para a Estratégia Nacional de Combate à Droga, foram descartadas as possibilidades de liberalização e de regulamentação do comércio de substâncias estupefacientes.

Mais recentemente, em 2018, o Parlamento Português aprovou a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, que permitiu a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, mediante receita médica especial e de dispensa em farmácia (DRE, 2018). Isso só é possível quando os tratamentos convencionais não produzem os efeitos esperados ou causam efeitos adversos significativos.

Essa evolução na legislação demonstra uma mudança gradual na abordagem de Portugal em relação às políticas de drogas, incluindo uma maior consideração pelos usos terapêuticos da canábis.

2.5. Usos e potencialidades terapêuticas

Nos últimos vinte anos, surgiu um crescente interesse no potencial terapêutico da canábis e dos fitocanabinoides isolados, particularmente o Δ^9 -THC e o CBD. Como resultado

desse interesse, têm sido conduzidos diversos estudos clínicos com medicamentos à base de canábis.

Foi realizado em 1975, o primeiro estudo clínico randomizado que envolveu um medicamento à base de canábis, com o propósito de investigar os efeitos do Δ^9 -THC no alívio da emese relacionada à quimioterapia, mas somente em 1985 a FDA aprovou o dronabinol (Marinol® e Syndros®), que é um canabinoide sintético do Δ^9 -THC, para o alívio destes sintomas (Fernández-Ruiz *et al.*, 2020; Papaseit *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2015). Desde então, mais de 140 ensaios clínicos controlados foram realizados, nos quais foram utilizados compostos isolados de canabinoides ou formulações derivadas da canábis, administrados por via oral ou inalatória, para investigar a sua eficácia no tratamento de uma ampla variedade de distúrbios e sintomas (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016). A nabilona (Cesamet®), um análogo sintético do Δ^9 -THC, e o extrato de canábis (nabiximóis) comercializado como Sativex®, uma combinação de Δ^9 -THC e CBD, juntamente com preparações de canábis designadas como “canábis medicinal”, obtiveram aprovação em diversos países devido aos resultados alcançados (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018; Legare, Raup-Konsavage e Vrana, 2022). Contudo, as evidências atualmente disponíveis têm limitado a utilização destes medicamentos ao tratamento da emese relacionados com a quimioterapia, na dor neuropática e à espasticidade associada à esclerose múltipla e na anorexia associada à síndrome de imunodeficiência adquirida (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018).

A síndrome de Gilles de la Tourette, juntamente com outras condições médicas como lesão medular, doença de Crohn, síndrome do cólon irritável e glaucoma, também tem sido objeto de investigações que apontam para o potencial terapêutico de fármacos à base de canábis. Alguns estudos não controlados também relatam benefícios no tratamento de condições como perturbação de hiperatividade, stress pós-traumático, déficit de atenção e, ainda, enxaqueca (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016).

As pesquisas realizadas em modelos animais e no homem indicaram que o CBD possui a capacidade de neutralizar certos efeitos adversos da canábis, como sonolência, taquicardia, aumento do apetite e ansiedade (Russo, 2011; Russo e Marcu, 2017). De facto, o CBD é incorporado em proporções específicas, como 1:1, nos extratos de canábis utilizados no Sativex®, que foi objeto de extensos estudos clínicos controlados (Russo e Marcu, 2017).

Além disso, estudos realizados *in vitro* e em modelos animais demonstraram que o CBD possui propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas, antirreumáticas, antieméticas, imunomoduladoras e antipsicóticas (Burstein, 2015). Dados preliminares obtidos em modelos pré-clínicos indicam efeitos promissores no tratamento de certos tipos de epilepsia, esquizofrenia, distonia e, ainda, como já referido acima, distúrbios de ansiedade (Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016). O Epidiolex® (CBD), em resultado de estudos clínicos subsequentes, foi aprovado pela FDA no ano de 2018 para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, o que representa uma inovadora alternativa no tratamento da epilepsia refratária (Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018; Nichols e Kaplan, 2020).

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

O Sativex®, licenciado pelo INFARMED a 19 de junho de 2012, foi autorizado para uso em Portugal e em vários países como uma terapia complementar destinada a aliviar os sintomas associados à espasticidade moderada a grave em pacientes com esclerose múltipla que não responderam a outros tratamentos (Infarmed, 2022a). De realçar que no Canadá, o Sativex® também é indicado para o tratamento da dor oncológica intratável (Nichols e Kaplan, 2020). Quanto ao Epidiolex®, a 19 de setembro de 2019, foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (EMA, 2019). Embora tenha obtido a aprovação da EMA e esteja incluído no registo do INFARMED, ainda não está disponível no mercado português (Infarmed, 2022b).

Igualmente relevante, a Tilray Flor Seca THC 18, uma substância à base de canábis para fins medicinais, obteve aprovação do INFARMED em janeiro de 2021. É composta por flores secas da planta feminina da *Cannabis sativa L.* e é constituída por 18% de Δ^9 -THC e menos de 1% de CBD, sendo destinada à vaporização como via de administração. É indicada para o tratamento de dor crónica, síndrome de Gilles de la Tourette e espasticidade muscular relacionada a lesões medulares ou esclerose múltipla (Infarmed, 2021).

2.5.1. Cancro

Nos últimos anos, diversas investigações têm-se debruçado sobre o potencial anticancerígeno do CBD. Esses estudos sugerem que o CBD, juntamente com moléculas semelhantes encontradas no extrato de cânhamo, pode tornar-se num candidato promissor para futuras pesquisas clínicas (Pellati *et al.*, 2018). Foi observado que o CBD possui propriedades antioxidantes em várias investigações (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019), o que levanta a possibilidade de desempenhar um papel na prevenção de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. Em estudos com modelos animais, o CBD demonstrou ter a capacidade de retardar o desenvolvimento de diversos tipos de cancro (Pellati *et al.*, 2018). Além disso, a combinação de CBD e Δ^9 -THC, seguida de tratamento com radioterapia, foi associada a um aumento nos processos de autofagia e apoptose em células cancerígenas. Além disso, o CBD mostrou ser capaz de inibir a divisão celular e aumentar a taxa de apoptose em diferentes modelos de cancro, demonstrando assim a modulação da tumorigénese em diferentes tipos de cancro, incluindo mama, pulmão, cólon e cérebro (Amantini *et al.*, 2009; Namdar e Koltai, 2018; Pellati *et al.*, 2018).

2.5.2. Distúrbios psiquiátricos

Os estudos científicos recentes também têm investigado o CBD como um possível tratamento para a ansiedade, e os resultados são promissores. As pesquisas têm demonstrado que o CBD pode ter um efeito ansiolítico, ou seja, pode ajudar a reduzir a ansiedade em diferentes situações (Zuardi *et al.*, 2017).

Em relação a outros transtornos psiquiátricos, foi verificado que o CBD melhorou os sintomas clínicos da esquizofrenia (Leweke *et al.*, 2012) e ainda diminuiu os sintomas psicóticos positivos, apenas em doses elevadas (McGuire *et al.*, 2018).

2.5.3. Efeitos adversos

A avaliação da segurança do CBD, seja no contexto médico ou recreativo, é um desafio multifacetado, afetado por uma série de variáveis, incluindo as várias formas de administração, diversas maneiras de consumo, diferentes dosagens, entre outras. O CBD apresenta um perfil de segurança superior quando comparado a muitos medicamentos e

drogas. É amplamente reconhecido pela sua relativa segurança e baixo potencial de efeitos adversos. No entanto, o CBD não está isento de riscos (Huestis *et al.*, 2019).

Embora haja um acordo geral de que o CBD de grau farmacêutico possui um perfil de segurança favorável com efeitos colaterais limitados (Britch, Babalonis e Walsh, 2021), essa conclusão pode não ser aplicável a todas as populações, como crianças e idosos (Chesney *et al.*, 2020), nem se estende a todas as formulações de CBD, devido ao facto de que produtos de venda livre não regulamentados frequentemente têm rótulos imprecisos e podem estar contaminados com substâncias químicas prejudiciais (Bonn-Miller *et al.*, 2017; Corroon, MacKay e Dolphin, 2020; FDA, 2019, 2020b; Poklis, Mulder e Peace, 2019).

Em 2011, Bergamaschi e seus colaboradores revisaram os efeitos adversos do CBD em animais e humanos, concluindo que o CBD é geralmente seguro, mas seriam necessárias mais pesquisas para investigar em profundidade os efeitos adversos observados *in vitro* e *in vivo* (Bergamaschi *et al.*, 2011). Em 2017, Iffland e Grotenhermen confirmaram o perfil de segurança do CBD, especialmente em comparação com outros antiepiléticos e antipsicóticos (Iffland e Grotenhermen, 2017).

Em estudos pré-clínicos realizados em animais, os efeitos adversos do CBD incluíram toxicidade no desenvolvimento, mortalidade embriofetal, inibição e neurotoxicidade, lesões hepatocelulares, redução da espermatogênese, alterações no peso dos órgãos, alterações no sistema reprodutor masculino, hipotensão e paragem cardíaca, embora em doses superiores às recomendadas para farmacoterapias humanas (FDA, 2018; Garberg *et al.*, 2017; Rosenkrantz, Fleischman e Grant, 1981).

Já em estudos clínicos realizados em humanos, avaliando o potencial uso do CBD para o tratamento da epilepsia e distúrbios psiquiátricos, os efeitos adversos incluíram interações medicamentosas induzidas por CBD, anormalidades hepáticas, diarreia, fadiga, vômito e sonolência (Devinsky *et al.*, 2016).

2.5.3.1. Risco Cardiovascular

Foi demonstrado que o CBD, quando administrado em concentrações substancialmente mais elevadas, desencadeia manifestações clínicas que incluem hipopneia, bradicardia e insuficiência cardíaca (Ploucher *et al.*, 2023; Rosenkrantz, Fleischman e Grant, 1981).

Noutro estudo realizado com leitões, doses elevadas de CBD causaram efeitos adversos graves, como hipotensão severa e paragem cardíaca fatal. Durante a administração do medicamento, foi identificada uma correlação negativa significativa entre a concentração plasmática de CBD e a pressão arterial (Garberg *et al.*, 2017).

III. MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNITÁRIA

3.1. O Sistema Imunitário

O SI é uma rede complexa de órgãos, tecidos, células e componentes interligados com características distintas (Varadé, Magadán e González-Fernández, 2021; Zhang *et al.*, 2021). A sua função primordial reside na manutenção da homeostasia, na qual ele desempenha um papel fundamental no reconhecimento de elementos "próprios" e "não próprios" (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012). Essa competência capacita o SI a proteger o organismo contra alterações endógenas, como o envelhecimento e o desenvolvimento de tumores, bem como contra ameaças externas, incluindo patógenos como bactérias, fungos, parasitas e vírus, além de toxinas e outros invasores (Abbott e Ustoyev, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

A eficiência do SI depende da harmoniosa colaboração entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa, garantindo um equilíbrio na resposta imunitária e prevenindo reações adversas em direção a tecidos saudáveis. A desregulação desse equilíbrio pode resultar em condições como, por exemplo, doenças autoimunes. A manutenção dessa homeostase é crucial para a saúde e o correto funcionamento do organismo (Hao *et al.*, 2020).

3.2. Resposta imunitária inata e adaptativa

A imunidade inata é o componente do SI que fornece uma resposta imediata a ameaças para o organismo. É caracterizada pela sua capacidade de reconhecimento de largo espectro de patógenos e pela sua rápida ativação em resposta a invasores, como bactérias, vírus e outros agentes infecciosos (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012; Beutler, 2004; Taguchi e Mukai, 2019).

Essa defesa imunitária envolve barreiras físicas, como a pele, mucosas e secreções corporais, que atuam como obstáculos para impedir a entrada de agentes patogênicos. Caso esses invasores consigam penetrar no organismo, a segunda linha de defesa, constituída pelas células da imunidade inata, é acionada, levando a fagocitose. A ativação do SI inato pode ser local ou sistêmica, manifestando-se através de mecanismos como febre, a ativação do sistema complemento (Koelman, Brouwer e van de Beek, 2019) e a produção de interferões do tipo I (Moreira, 2013).

As células dendríticas e os macrófagos residentes dos tecidos atuam como sentinelas, identificando ameaças e apresentando os antígenos aos linfócitos do SI adaptativo. As células *Natural Killer* (NK) são especializadas em identificar e eliminar células infectadas por vírus e células tumorais, independentemente do antígeno específico (Larosa e Orange, 2008; Netea *et al.*, 2016).

Como componente inicial de defesa do organismo, o SI inato identifica microrganismos patogênicos por meio de receptores de reconhecimento de padrões moleculares dos microrganismos (*pattern-recognition receptors* – PRR), codificados no genoma, que se ligam a padrões moleculares associados a patogênicos (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs) (Palm e Medzhitov, 2009; Takeuchi e Akira, 2010). Quando ativados, os PRRs iniciam cadeias de sinalização intracelular que resultam na ativação da transcrição e expressão de citocinas pró-inflamatórias, IFNs do tipo I e outras proteínas antivirais (no caso da infecção por vírus), que coordenam a eliminação de patogênicos e células infectadas (Taguchi e Mukai, 2019).

As células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, após o reconhecimento de patogênicos pelos PRRs, têm a capacidade de englobar as substâncias invasoras e digerir-las internamente. Na presença de uma infecção, as células que desempenham o papel inicial na fagocitose são as células que se encontram presentes no local, nomeadamente os macrófagos e as células dendríticas do tecido. Os macrófagos, que derivam de monócitos, destacam-se pela sua capacidade fagocitária acentuada e possuem uma longevidade prolongada devido à regeneração dos seus lisossomas. Por outro lado, os neutrófilos, que exibem uma alta capacidade microbicida, são os primeiros leucócitos a serem recrutados da circulação sanguínea para o local da infecção, onde realizam a fagocitose (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012; Beutler, 2004; Moreira, 2013).

Além disso, a resposta imunitária inata leva a inflamação, desencadeada por substâncias como histamina e outros mediadores químicos produzidos por células como mastócitos e basófilos. Esses mediadores provocam a dilatação dos vasos sanguíneos, aumentando a sua permeabilidade e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo no local afetado. Isso resulta nos sintomas clássicos de inflamação, como inchaço, vermelhidão, dor e calor (Beutler, 2004; Moreira, 2013).

A inflamação atrai fagócitos para a área afetada, que conseguem atravessar as paredes dos capilares através de um processo chamado diapedese. Os neutrófilos são os primeiros a chegar, seguidos pelos monócitos que se diferenciam em macrófagos nos tecidos, contribuindo assim para a defesa imunitária inata (Beutler, 2004; Conde *et al.*, 2022; Mollinedo *et al.*, 2010; Moreira, 2013). Durante o processo inflamatório são também produzidas proteínas de fase aguda, levando a sintomas sistêmicos e à ativação da cascata do complemento, importante na defesa contra patógenos extracelulares. A ativação da inflamação é um processo regulado, para não resultar em dano tecidual. No entanto, em alguns casos, essa resposta pode ser exagerada e desencadear patologia (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012).

A imunidade adaptativa, também chamada de imunidade específica, desenvolvida apenas em mamíferos, é uma resposta imunitária que é ativada de forma diferente dependendo do agente patogénico e possui um componente de memória. Nesse tipo de resposta, o organismo reconhece o agente patogénico após o primeiro encontro, resultando em respostas mais rápidas e eficazes em infecções subsequentes (Moreira, 2013; Palm e Medzhitov, 2009). As células centrais da imunidade adaptativa são os linfócitos T e B.

A imunidade adaptativa é desencadeada quando o SI reconhece um antígeno. Esta molécula pode ser reconhecida por recetor específico à superfície de linfócitos B, desencadeando a produção de anticorpos, ou ser apresentada a linfócitos T, à superfície de células dendríticas ou outras células apresentadoras de antígeno (APCs). Se os linfócitos T reconhecerem o antígeno, vão ser ativados a proliferar e através da produção de citocinas vão desenvolver uma resposta imunitária específica (Larosa e Orange, 2008; Moreira, 2013).

Os linfócitos passam por um processo de seleção na medula óssea (linfócitos T e B) e timo (linfócitos T), onde são eliminados se tiverem recetores que reconhecem antígenos do próprio organismo, assegurando que não reagem contra o próprio (mecanismos de tolerância central). O processo de seleção volta a ocorrer em outros órgãos linfoides secundários para onde migram os linfócitos maduros (baço, gânglios linfáticos) (mecanismos de tolerância periférica) (Chen *et al.*, 2018; Moreira, 2013). Os processos de indução de tolerância ajudam a reduzir a autoimunidade, mas podem não ser totalmente eficazes. Além disso, a distinção entre fontes de antígenos não próprios não é totalmente compreendida. Apesar da tolerância central, persistem riscos de respostas

inadequadas do SI adaptativo (Gallegos e Bevan, 2006; Palm e Medzhitov, 2009). A tolerância periférica, que inclui mecanismos como a anergia de células T e a atuação de células T reguladoras, desempenha um papel importante na prevenção de respostas imunitárias inadequadas a antígenos próprios ou a antígenos não próprios inofensivos (Palm e Medzhitov, 2009; Sakaguchi *et al.*, 2008).

A imunidade adaptativa tem dois componentes principais: humoral, mediada pelos linfócitos B onde os anticorpos desempenham um papel central, e celular, mediada pelos linfócitos T.

Após a seleção na medula óssea, os linfócitos B migram para os órgãos linfóides secundários. Na presença de antígenos, ocorre a ativação destas células. Esta ativação pode ocorrer pelos próprios antígenos (não proteicos), diferenciando-se em células produtoras de anticorpos (apenas da classe IgM). A maioria, porém, reconhecem antígenos proteicos, internalizam-nos e, após a degradação, apresentam os péptidos a linfócitos T, que ativam linfócitos B, tornando-os capazes de produzir todo o tipo de anticorpos. Após essa ativação, ocorre uma multiplicação dos linfócitos B (expansão clonal), que se diferenciam em plasmócitos (produtores de anticorpos) e células B memória. Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas, são proteínas que se ligam a antígenos. Existem cinco classes de imunoglobulinas em vertebrados: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012; Moreira, 2013).

Após a ligação das imunoglobulinas a um antígeno específico, ocorrem diferentes processos destinados a destruir os patógenos, variando conforme a classe dos anticorpos envolvidos. Isso inclui a neutralização, que impede o antígeno de causar danos, a opsonização, que facilita a fagocitose pelos macrófagos, a imobilização e a prevenção da adesão, que impedem o movimento ou a adesão do antígeno aos hospedeiros, a aglutinação ou precipitação, que formam aglomerados dificultando a circulação, e a ativação do sistema complemento, que inicia uma cascata de ativação para eliminar os patógenos. Esses processos visam garantir a eficácia da resposta imunitária dependendo da classe de anticorpo envolvida (Conde *et al.*, 2022; Moreira, 2013).

A resposta imunitária adaptativa depende da interação com uma APC após reconhecimento de antígenos estranhos pelos PRRs. A ativação vai depender da origem do antígeno, indicada por sinais produzidos por células dendríticas e outros componentes

do SI inato, após a ligação do PRR com PAMPs (D'Alio *et al.*, 2017; Palm e Medzhitov, 2009). O tipo de respostas imunitárias adaptativas é personalizado para combater a classe específica de infecção. Assim, as respostas das células T-helper 1 (Th1), envolvendo a produção de IL-2 e IFN- γ (Cherwinski *et al.*, 1987), serão indicadas para bactérias intracelulares e as respostas Th2, envolvendo a produção de IL-4 (Cherwinski *et al.*, 1987), serão indicadas para bactérias extracelulares e parasitas. As APCs detetam assim diferentes classes de infecções e regulam a indução de respostas efetoras específicas através da produção de sinais instrutivos especializados. Isso orienta a diferenciação de células T nas classes efetoras apropriadas (Palm e Medzhitov, 2009).

O SI inato combate infecções eficazmente, mas pode causar danos colaterais (imunopatologia) e nem sempre consegue a erradicação da infecção. O SI adaptativo é mais específico, poupando tecidos circundantes, e pode levar ao estabelecimento de memória imunológica. Ambos sistemas colaboram e se inter-relacionam, usando suas estratégias complementares para combater patógenos com precisão (Palm e Medzhitov, 2009).

A interação entre a imunidade inata e adaptativa possibilita que o SI dos mamíferos identifique e combata invasores patogênicos de forma eficaz, ao mesmo tempo que minimiza os danos ao próprio organismo. Além disso, essa colaboração proporciona proteção duradoura contra futuras infecções pelo mesmo patógeno (Palm e Medzhitov, 2009). As células do SI comunicam entre si através de mediadores químicos (proteínas de baixo peso molecular) designados de citocinas, que serão objeto do capítulo seguinte.

3.3. Citocinas e quimiocinas

Citocina é o termo genérico usado para descrever qualquer proteína secretada por células que influencia o comportamento das células vizinhas que possuem os receptores apropriados (Murphy, 2014). Uma definição mais apropriada para citocinas é a de "mensageiros intercelulares" ou "hormonas locais". São pequenas proteínas, péptidos ou glicoproteínas produzidas, em pequenas quantidades em resposta a um estímulo externo, por células específicas e secretadas de forma a que possam ligar-se a um receptor específico, de alta afinidade, localizado na membrana das células-alvo, seja do mesmo, seja de diferentes tipos celulares (Abbas, 2014; Berraondo *et al.*, 2019; Eley, Soory e Manson, 2012; Ramani *et al.*, 2015). Essa ligação ao receptor ativa um sistema mensageiro

intracelular específico que induz a célula a desempenhar uma função particular (Berraondo *et al.*, 2019; Eley, Soory e Manson, 2012). As citocinas são moléculas produzidas por uma ampla variedade de células, tanto do SI como de outros tipos celulares. São classificadas como linfocinas, monocinas, quimiocinas, interleucinas (ILs), interferões (IFNs), fatores estimuladores de colónias e fatores de crescimento. Estas substâncias solúveis ligam-se aos recetores localizados na superfície das células, desencadeando uma alteração na expressão genética das células-alvo (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012; Ramani *et al.*, 2015). Um exemplo notável de citocinas são as ILs, que desempenham um papel crucial na comunicação entre diferentes tipos de leucócitos (Berraondo *et al.*, 2019; Eley, Soory e Manson, 2012).

As citocinas podem ser classificadas em diferentes famílias estruturais e funcionais. Existem quatro famílias estruturais distintas: a família das quatro hélices alfa, que inclui as subfamílias IL-2, IFN e IL-10; a família IL-1; a família IL-17; e as citocinas da super-família com nó de cisteína, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β). Quanto à função, existem citocinas imunomoduladoras que podem ser classificadas em dois tipos principais: o tipo 1, que favorece a regulação das respostas imunitárias celulares, como o IFN- γ , o TNF- α e as quimiocinas, entre outros; e o tipo 2, que favorece a regulação da produção de anticorpos, incluindo o TGF- β , IL-4, IL-10 e IL-13 (Assadiasl, Mooney e Nicknam, 2021; Ramani *et al.*, 2015). As citocinas podem também ser agrupadas nos mediadores da imunidade inata (TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, IFN- α , e IFN- γ), mediadores da imunidade adaptativa (IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 e IFN- γ), e mediadores da hematopoiese (e.g. Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos [GM-CSF]) (Ramani *et al.*, 2015).

Os recetores de citocinas são classificados em cinco famílias principais, com diferentes mecanismos de sinalização. Famílias de recetores que incluem a super-família de imunoglobulinas, a família de recetores hematopoiéticos (classe I), a família de recetores de interferões (classe II), a família de recetores TNF e a família de recetores de quimiocinas (Ramani *et al.*, 2015).

A produção de múltiplas citocinas por diversos tipos de células e a expressão variável de recetores por múltiplos tipos de células resultam em redes funcionais complexas. As citocinas podem ter efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos, mas devem ser diferenciadas das hormonas. A libertação de citocinas pode desencadear a expressão em

cascatas de citocinas e receptores em outras células ou criar ciclos de *feedback* (Ramani *et al.*, 2015).

Por sua vez, as quimiocinas são uma classe de citocinas (citocinas quimiotáticas), que são proteínas envolvidas na comunicação entre células do SI e na regulação da migração de células imunológicas (como neutrófilos, macrófagos e linfócitos) para locais específicos no organismo em resposta a infecção ou dano. Exercem a sua ação ligando-se a receptores específicos na superfície das células imunológicas, desencadeando a sua migração direcionada a favor do gradiente de concentração das quimiocinas (Hughes e Nibbs, 2018).

3.3.1. Papel das citocinas na resposta imunitária

As citocinas são amplamente reconhecidas pelo papel essencial que desempenham na regulação do SI. Como resultado, as vias envolvendo citocinas têm sido alvos eficazes para intervenções terapêuticas bem-sucedidas, principalmente em doenças imunomediadas, como a doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, asma e psoríase, resultando em produtos que estão disponíveis no mercado (Ramani *et al.*, 2015).

As citocinas desempenham diversas funções na comunicação e regulação das atividades das células do SI. As funções das citocinas incluem a ativação de células imunitárias, como linfócitos T e B ou macrófagos, que atuam na resposta a agentes patogênicos invasores (Almogi-Hazan e Or, 2020; Peyravian *et al.*, 2020). As citocinas podem estimular o processo inflamatório necessário à eliminação de patógenos ou células indesejáveis (citocinas pró-inflamatórias) como é o caso das IFN- γ e TNF- α , ou podem atuar na regulação da inflamação, pela libertação de moléculas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o TNF- β . Podem também estimular a produção de anticorpos e recrutamento de células imunitárias para o local da infecção. As citocinas modulam, portanto, o equilíbrio entre as respostas imunitárias humoral e celular, ao mesmo tempo que regulam a maturação, o crescimento e a capacidade de resposta de populações celulares específicas (Almogi-Hazan e Or, 2020; Peyravian *et al.*, 2020; Ramani *et al.*, 2015).

3.4. Impacto do CBD na resposta inflamatória

O CBD tem demonstrado ter um impacto significativo na inibição da resposta inflamatória do organismo, atuando como modulador do SI (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019; Nichols e Kaplan, 2020; Peyravian *et al.*, 2020).

A interação do CBD com recetores do SI leva à inibição da libertação de substâncias pró-inflamatórias, conduzindo a diminuição dos sintomas inflamatórios e proporcionando alívio em condições como artrite, doenças autoimunes e inflamações crónicas (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019; Gonca e Darıcı, 2015; Lowin *et al.*, 2020; Nichols e Kaplan, 2020; Peyravian *et al.*, 2020).

Assim, o CBD é considerado uma opção terapêutica promissora para o tratamento de uma variedade de condições inflamatórias.

No entanto, é importante destacar que os efeitos do CBD podem variar de indivíduo para indivíduo e que o seu uso deve ser supervisionado por um profissional de saúde, especialmente em casos de condições médicas específicas.

3.4.1. Mecanismos de ação anti-inflamatória do CBD

Os mecanismos de ação anti-inflamatória do CBD são multifacetados e envolvem uma série de processos biológicos que atuam em conjunto para reduzir a inflamação.

O CBD interage com células do SI, como linfócitos, neutrófilos e macrófagos, reduzindo a sua ativação excessiva. Isso resulta numa diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias nestas células, que desempenham um papel central no desencadeamento e manutenção da inflamação (Figura 3) (Britch, Babalonis e Walsh, 2021; Nichols e Kaplan, 2020; Peyravian *et al.*, 2020).

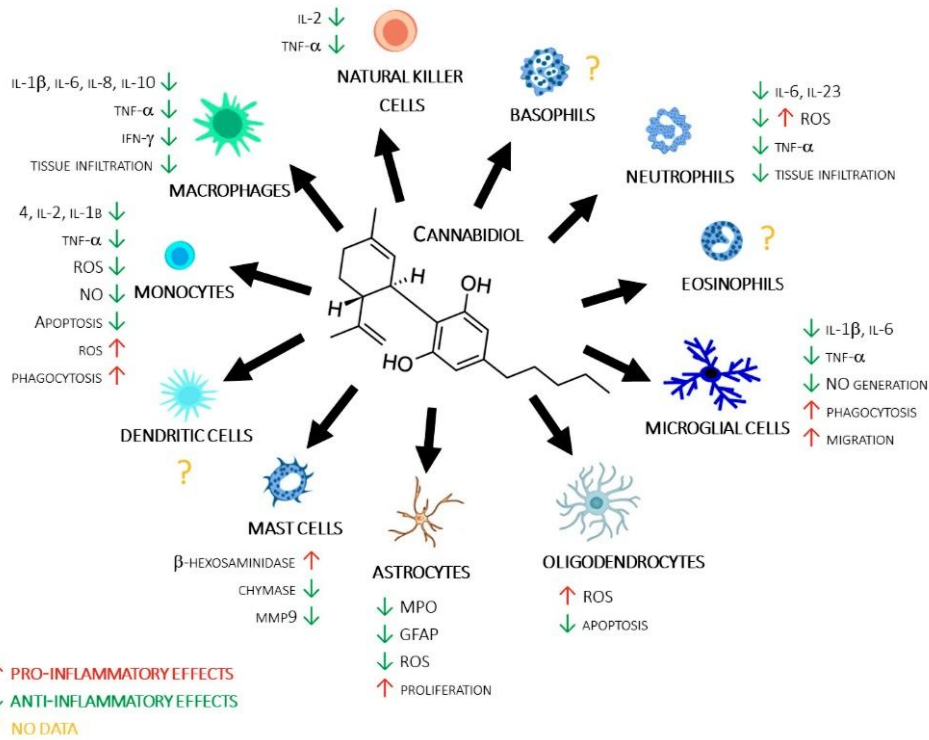


Figura 3 - Ação do CBD em diversas células do SI. Adaptado de (Martini *et al.*, 2023).

O CBD modula a produção de citocinas e quimiocinas principalmente de forma independente dos recetores CB₁ e CB₂. (Peyravian *et al.*, 2020). No entanto, é importante observar que o CBD também pode interagir com os recetores CB₁ e CB₂, atuando como um agonista inverso desses recetores, o que significa que o CBD pode reverter ações mediadas pelos recetores CB₁ e CB₂ (Nichols e Kaplan, 2020). O CBD, quando interage com o recetor CB₁, pode indiretamente modular a produção de citocinas ao influenciar as respostas neurais e a comunicação entre o sistema nervoso e o SI (Almogi-Hazan e Or, 2020; Mackie, 2006). Já o recetor CB₂, encontrado em células imunitárias como macrófagos, linfócitos T e B, é diretamente afetado pelo CBD (Grotenhermen, 2003; Pertwee, 2005). Quando ativado por este composto, o recetor CB₂ inibe a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β , e ligante de quimiocina 2 (CXCL2), respetivamente), e aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10), reduzindo a inflamação e a resposta imunitária exacerbada presente em doenças autoimunes (Aswad *et al.*, 2022; Vučković *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017).

Em relação à imunidade adaptativa, o CBD pode reduzir a ativação das células T e a produção de citocinas pró-inflamatórias por essas células. Estudos verificaram que na presença de CBD a produção do IFN- γ por células T, foi reduzida (Nichols e Kaplan,

2020; Watzl, Scuderi e Watson, 1991). Esta inibição poderá estar relacionada por inibição da via JAK/STAT, resultando numa diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (Nichols e Kaplan, 2020; Srivastava, Srivastava e Brouhard, 1998; Verma *et al.*, 2016). A cascata de sinalização JAK/STAT é uma via que desempenha um papel crítico na imunidade mediada por células T e nas respostas do SI adaptativo.

O CBD pode, também, induzir a formação de células T reguladoras (Tregs) (Figura 4), as quais têm a capacidade de controlar respostas imunitárias exageradas. Isso é particularmente relevante em doenças autoimunes, onde o SI reage contra o próprio organismo (Nichols e Kaplan, 2020). Alguns estudos demonstram que o CBD induziu um aumento discreto nas células Tregs no fígado, como evidenciado pela contagem de células CD4+Foxp3+ (Hegde, Nagarkatti e Nagarkatti, 2011). No contexto de um modelo de lesão de isquemia-reperfusão no rim, foi observado que o CBD induziu células Tregs de forma eficaz. Este efeito do CBD reverteu a diminuição previamente induzida pela doença nas células CD3+Foxp3+ (Baban *et al.*, 2018).

Apesar das evidências limitadas, há indícios de que o CBD pode afetar a produção de anticorpos pelas células B, uma vez que as células T também podem estar envolvidas na estimulação das células B, que produzem anticorpos para neutralizar patógenos e/ou aumentar a destruição dos patógenos. Pesquisas demonstraram uma inibição significativa da produção de anticorpos *in vitro* induzida por eritrócitos sensibilizados e uma supressão das subclasses de IgM, IgG1 e IgG2a em um modelo de asma em animais. Além disso, o CBD reduziu a expressão de marcadores de ativação, como o complexo principal de histocompatibilidade II (MHC-II), CD25 e CD69, em células B (Nichols e Kaplan, 2020). Houve evidências de que o CBD pode induzir apoptose em células B, desencadeando um processo de stresse oxidativo que ativa a caspase-8, proteína envolvida na cascata de eventos que levam à apoptose (Wu *et al.*, 2008).

O CBD inibe a atividade de enzimas que desempenham um papel importante na cascata inflamatória, como a cicloxigenase-2 (COX-2) (Li *et al.*, 2022) e a lipoxigenase (LOX) (Peltner *et al.*, 2023). Essa inibição contribui para a redução da produção de mediadores pró-inflamatórios (Peltner *et al.*, 2023).

O CBD é também reconhecido pelo seu potencial em fortalecer a barreira vascular do organismo, um mecanismo que tem implicações significativas na regulação da resposta inflamatória (Hind, England e O'Sullivan, 2016; Luo *et al.*, 2019). Este composto age de forma a reduzir a capacidade de células do SI e substâncias inflamatórias migrarem para os tecidos, onde poderiam desencadear processos inflamatórios prejudiciais. Esta característica do CBD é particularmente relevante em doenças autoimunes, onde o SI ataca erroneamente os tecidos do próprio organismo, levando à inflamação crônica.

O CBD pode ainda influenciar a função do SI por meio da interação com o recetor vanilóide de potencial transitório do tipo 1 (TRPV1) (Bisogno *et al.*, 2001). A ligação do CBD ao TRPV1 desempenha um papel crucial na regulação da dor e da resposta inflamatória, resultando na redução da inflamação e do desconforto associado à dor (Hayes *et al.*, 2000). Este mecanismo é particularmente relevante no contexto da terapêutica, pois oferece um enfoque promissor para o tratamento de condições inflamatórias crônicas, onde a gestão da dor e da inflamação é essencial. O TRPV1 é expresso em diversas células do SI, como linfócitos, micróglia e astrócitos, e desempenha um papel importante em respostas patológicas do SI (Huang *et al.*, 2015). De forma semelhante aos recetores CB₁ e CB₂ mencionados anteriormente, a ativação do TRPV1 pode desencadear várias vias de sinalização, incluindo as vias *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt) e *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2) (Jiang *et al.*, 2018). Além disso, o TRPV1 pode ativar a cascata *c-Jun N-terminal kinase/Mitogen-activated protein kinase* (JNK/MAPK) através da cinase ativada pelo fator de crescimento transformador 1 (TAK-1) e também a via JAK/STAT, resultando na ativação do fator de transcrição fator nuclear κ B (NF- κ B), levando à expressão de citocinas pró-inflamatórias (Du *et al.*, 2019; Gouin *et al.*, 2017; Lowin e Straub, 2015; Peyravian *et al.*, 2020). De acordo com o abordado anteriormente, o CBD modula a resposta inflamatória de diversas formas. A imunossupressão do TRPV1 pelo CBD impede a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IFN- γ , uma vez que o TRPV1 permite o influxo de cálcio como um mensageiro secundário para estimular a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (Elokely *et al.*, 2016).

Estudos com ratinhos *knock-out* para TRPV1 (TRPV1^{-/-}) tratados com CBD em diferentes doses, demonstraram que a atividade anti-inflamatória do CBD depende da indução de células supressoras mieloides (MDSCs) (Figura 4), através da ativação dos

recetores TRPV1. As MDSC são células do SI inato que têm a capacidade de regular a resposta imunitária, incluindo a produção de citocinas (Hegde, Nagarkatti e Nagarkatti, 2011).

O CBD demonstrou também eficácia no tratamento de hiperalgesia térmica em roedores, um sintoma associado à ativação do SI (Baral, Udit e Chiu, 2019; Costa *et al.*, 2004). No entanto, a coadministração de CBD com o antagonista do recetor TRPV1, capsazepina (CPZ), reverteu parcialmente os efeitos anti-hiperalgesia do CBD. O tratamento com CPZ, por sua vez, reverteu totalmente os efeitos anti-hiperalgesia do CBD, evidenciando que o CBD modula o TRPV1 para suprimir a resposta imunitária (Costa *et al.*, 2004). O CBD também aumentou a fagocitose das células microgliais do SNC, e esse aumento foi anulado pelo tratamento com CPZ, reforçando a importância da modulação do TRPV1 nos efeitos fagocíticos do CBD (Hassan *et al.*, 2014).

Essa interação entre o CBD e o TRPV1 também se tornou evidente na apoptose de células de cancro endometrial induzida pelo CBD (Figura 4). Os efeitos apoptóticos do CBD foram dependentes da modulação do TRPV1, pois a coadministração com o antagonista do TRPV1, iRTX, reverteu esses efeitos. Portanto, o CBD pode ser considerado um candidato promissor para a modulação do SI mediado pelo TRPV1 (Fonseca, Correia-da-Silva e Teixeira, 2018).

O CBD está também envolvido na inibição da ativação da cascata de sinalização NLR (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor*), que leva à ativação do inflamassoma NLRP3 (Domínio Pirina da Família NLR Contendo 3 genes), enquanto reduz a expressão genética de proteínas associadas à mesma via (Arias *et al.*, 2023; Peyravian *et al.*, 2020). Esses efeitos de supressão do SI resultam na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-1 β e a IL-18, que desempenham papéis cruciais nas vias pró-inflamatórias mediadas por NF- κ B, MAPK e IFN- γ (Kolly *et al.*, 2010; Peyravian *et al.*, 2020).

O CBD também se destaca como um antioxidante eficaz, exercendo um papel importante na redução do stresse oxidativo nas células (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019; Pereira *et al.*, 2021). O seu potencial terapêutico foi avaliado em condições médicas associadas a stresse oxidativo e inflamação, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, oncológicas e metabólicas. Estudos têm evidenciado que o CBD

influencia o equilíbrio redox, alterando os níveis e a atividade de substâncias oxidantes e antioxidantes. O CBD, assim como outros antioxidantes, interrompe as reações em cadeia dos radicais livres, seja capturando esses radicais livres ou transformando-os em formas menos reativas (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019).

O CBD tem um impacto positivo na redução das condições oxidativas através de várias vias. Inicialmente, previne a formação de radicais superóxido, que são produzidos principalmente pelas enzimas xantina oxidase (XO) e NADPH oxidase (NOX1 e NOX4), ajudando assim a diminuir o stresse oxidativo (Pan *et al.*, 2009; Rajesh *et al.*, 2007). Além disso, reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), quelatando iões metálicos de transição envolvidos em reações de Fenton, que geram radicais hidroxilo extremamente reativos (Hamelink *et al.*, 2005). Conforme mencionado anteriormente, o CBD também atua no equilíbrio redox, aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), que auxiliam na neutralização dos radicais livres (Rajesh *et al.*, 2010), e a expressão de genes citoprotetores, incluindo genes antioxidantes, com a ativação do fator de transcrição sensível ao redox, conhecido como *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) (Juknat *et al.*, 2013; Vomund *et al.*, 2017). Este efeito antioxidante do CBD é mais eficaz do que o observado em vitaminas como o α -tocoferol (vitamina E) e a vitamina C (Iffland e Grotenhermen, 2017). Além disso, o CBD evita a oxidação de antioxidantes não enzimáticos, como a glutationa (GSH) (Fouad *et al.*, 2013; Rajesh *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2012), que cooperam na ação antioxidante com vitaminas A, E e C (Gęgotek *et al.*, 2019).

Acredita-se que a ação antioxidante principal do CBD, semelhante aos endocanabinoides, esteja relacionada com a sua influência sobre os recetores deste sistema. O CBD, dependendo da sua concentração, pode ativar, bloquear ou inibir os recetores canabinoides (CB₁ e CB₂), assim como recetores ionotrópicos (TRP) e nucleares (PPAR) (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019).

O CBD atua como um agonista do recetor PPAR γ , um membro da superfamília de recetores nucleares de fatores de transcrição indutíveis por ligantes (Wang *et al.*, 2017). Este recetor interage diretamente com o NF- κ B, um fator envolvido na inflamação (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019). Essa interação ocorre entre o domínio de ligação ao ligante do PPAR γ e a região do domínio de homologia Rel na subunidade p65 do NF- κ B. A ubiquitina ligada à posição Lys48 no domínio de ligação

ao ligante do PPAR γ é responsável pela degradação proteossômica da subunidade p65 do NF- κ B, levando à sua degradação (Hou, Moreau e Chadee, 2012). A degradação do NF- κ B resulta na inibição da expressão de genes pró-inflamatórios, como a COX-2 e vários mediadores pró-inflamatórios, incluindo o TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Vallée *et al.*, 2017). Além disso, o PPAR γ coopera com o fator de transcrição Nrf2, que controla a expressão de genes de proteínas antioxidantes (Campos *et al.*, 2016; Paunkov *et al.*, 2019). As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do CBD são também potencializadas pela ação de endocanabinoides como AEA e 2-AG, que também são agonistas do PPAR γ (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019; O'Sullivan, 2016).

O CBD atua, também, como agonista dos receptores de adenosina A_{2A} (McPartland *et al.*, 2015), importantes na regulação de processos inflamatórios e de equilíbrio redox. A libertação de adenosina é um dos processos que contribui para a imunossupressão durante estados inflamatórios (Haskó e Cronstein, 2004). Os agonistas dos receptores de adenosina têm a capacidade de diminuir os níveis de TNF- α , uma molécula pró-inflamatória (Carrier, Auchampach e Hillard, 2006; Ribeiro *et al.*, 2012) bem como inibir a diferenciação das células T e regular negativamente a produção de superóxido por neutrófilos (Borea *et al.*, 2018; Cronstein e Sitkovsky, 2017). Ao ativar os receptores A_{2A}, o CBD pode reduzir moléculas de adesão celular vascular, controlar doenças neuroinflamatórias (Mecha *et al.*, 2013), prevenir consequências de reperfusão e aliviar o stresse oxidativo nas mitocôndrias (Xu *et al.*, 2017). O CBD, aumenta a sinalização protetora (via AMPc) pelo recetor de adenosina A_{2A}, sendo também um inibidor competitivo ENT (*equilibrative nucleoside transporter*), o qual está envolvido no rápido *uptake* de adenosina impedindo a sua ligação ao recetor A₂ e consequentemente impedindo a regulação redox (Bih *et al.*, 2015; Peyravian *et al.*, 2020). Inibindo o recetor ENT, diminui também a produção das quimiocinas CCL2 e CCL5, assim como das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β (Mecha *et al.*, 2013). As CCL2 e CCL5 desempenham um papel na atração de macrófagos, células T e leucócitos durante processos inflamatórios (Owen *et al.*, 2011). O CBD pode ainda influenciar a ativação de complexos formados pelos receptores de adenosina A_{2A} e receptores CB₁, modulando assim a resposta inflamatória e o equilíbrio redox (Atalay, Jarocka-Karpowicz e Skrzydlewska, 2019). Neste contexto, também pode afetar a sinalização canabinoide e a libertação de neurotransmissores nas sinapses cerebrais, o que pode resultar em implicações na

regulação da função cerebral e no desenvolvimento de terapias para distúrbios neurológicos (Aso *et al.*, 2019).

Além disso, o CBD tem a capacidade de modular a atividade de células imunitárias, conforme ilustrado nas Figuras 3 e 4, como células dendríticas, pela supressão do marcador de ativação de células dendríticas CD83, macrófagos e neutrófilos, que desempenham papéis importantes na resposta imunitária inata (Nichols e Kaplan, 2020). Esta modulação envolve a inibição das vias inflamatórias, a modulação do sistema endocanabinoide, entre outras (Almogi-Hazan e Or, 2020; Peyravian *et al.*, 2020). Essa capacidade de influenciar essas células pode ajudar a regular a resposta imunitária em face de diferentes estímulos.

O sistema endocanabinoide desempenha um papel fundamental na resposta imunitárias do SI inato e adaptativo. O sistema endocanabinoide modula a migração de células progenitoras e células-tronco hematopoiéticas e, ainda, o tráfego celular de células imunitárias e efetoras maduras, como, por exemplo, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas (Aswad *et al.*, 2022). Uma vez que o CBD pode influenciar o sistema endocanabinoide pela interação com os recetores CB₁ e CB₂, vai influenciar o tráfego destas células (Figura 4), influenciando a produção de citocinas (Almogi-Hazan e Or, 2020).

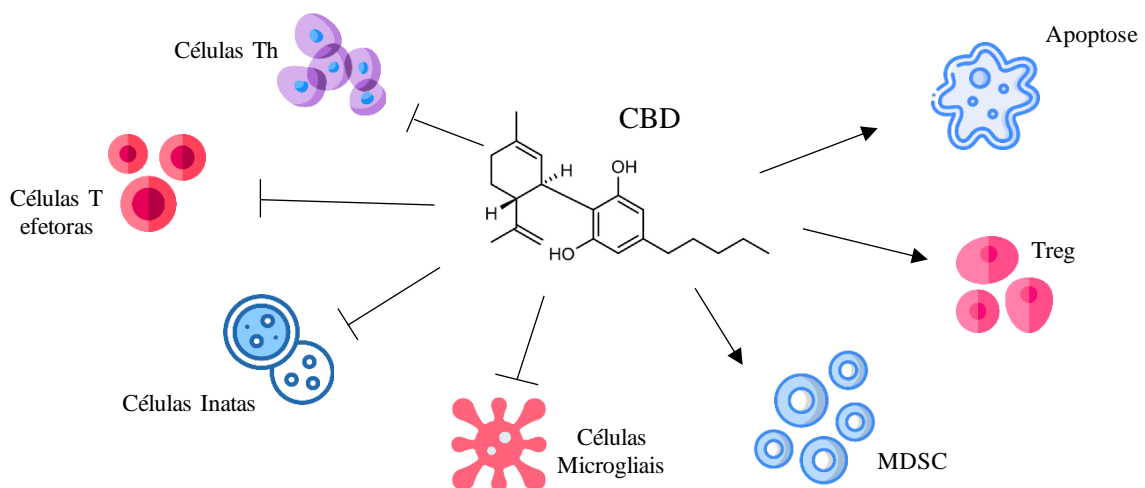


Figura 4 - Resumo dos mecanismos de supressão do SI pelo CBD. Adaptado de (Nichols e Kaplan, 2020)

De forma geral, a supressão do SI pelo CBD é mediada pela inibição direta de vários tipos de células (microgliais, células inatas e células T) e pela indução de apoptose e células regulatórias (Tregs e MDSCs). CBD, Canabidiol; MDSCs, células supressoras mieloides; Treg, célula T reguladora.

3.5. CBD e doenças autoimunes

3.5.1. Doença autoimune: Visão geral

Uma doença autoimune é uma condição em que o SI do organismo erroneamente ataca os seus próprios tecidos e órgãos em vez de desempenhar o papel de protegê-los. Neste cenário, o SI não consegue distinguir adequadamente entre as células saudáveis do organismo e invasores potenciais, resultando na identificação incorreta das próprias células como ameaças e desencadeando respostas de ataque contra elas. Este processo pode conduzir a patologia, variando de acordo com os tecidos ou órgãos afetados. As doenças autoimunes podem manifestar-se de forma sistémica, afetando todo o organismo, ou podem direcionar-se a órgãos e sistemas específicos (Ngo, Steyn e McCombe, 2014). Maioritariamente, estas condições são marcadas por uma ativação crónica e sistémica do SI, resultando numa inflamação excessiva que afeta quase todos os tecidos do organismo (Xiao, Miller e Zheng, 2021).

3.5.2. O canabidiol no contexto das doenças autoimunes

Tem-se estudado o papel terapêutico do CBD em relação a várias doenças autoimunes, cujas características fundamentais envolvem a resposta imunitária hiperativa e a inflamação crónica. Estas doenças incluem a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, a doença de Crohn (atualmente considerada autoimune), a esclerose múltipla e a psoríase, entre outras (Britch, Babalonis e Walsh, 2021; Lowin *et al.*, 2020; Mesa *et al.*, 2021; Wójcik *et al.*, 2020). Nestas patologias ocorre desregulação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6 e/ou ativação dos seus recetores que podem resultar em vários distúrbios (Ramani *et al.*, 2015).

Na artrite reumatoide, que é uma doença articular inflamatória e degenerativa caracterizada principalmente pela perda de cartilagem articular, o CBD demonstrou potencial para reduzir a inflamação nas articulações, aliviando a dor e melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados (Almogi-Hazan e Or, 2020; Lowin *et al.*, 2020; Mesa *et al.*, 2021).

O lúpus eritematoso sistêmico é caracterizado por uma ativação de células B e células T que reconhecem alvos moleculares do próprio, levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para as manifestações clínicas que variam de fadiga leve e dor nas articulações a danos graves em órgãos. O CBD tem sido estudado como um possível agente para reduzir a inflamação sistêmica, que afeta várias partes do organismo (Kiriakidou e Ching, 2020). De acordo com as propriedades já conhecidas do CBD, acredita-se que pode ajudar a controlar os sintomas, incluindo dor articular, fadiga e erupções cutâneas.

A possibilidade de ocorrência de uma tempestade de citocinas em doenças reumatológicas, como a artrite idiopática ou o lúpus eritematoso, assim como na esclerose múltipla, pancreatite ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, é amplamente reconhecida. Há evidências que sugerem que o CBD pode desempenhar um papel na redução da tempestade de citocinas em algumas condições (Aswad *et al.*, 2022).

Doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn, podem ser beneficiadas pelas propriedades anti-inflamatórias do CBD, que podem reduzir a inflamação no trato gastrointestinal, aliviando sintomas desconfortáveis (Almogi-Hazan e Or, 2020).

A esclerose múltipla, uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso, pode ser amenizada pelo CBD, que tem o potencial de controlar a espasticidade muscular e aliviar a dor (Almogi-Hazan e Or, 2020; Mecha *et al.*, 2013).

O CBD demonstrou, também, potencial no tratamento da psoríase, uma condição autoimune da pele, reduzindo a inflamação cutânea e aliviando os sintomas característicos, como prurido e descamação (Wójcik *et al.*, 2020).

3.5.3. Segurança e Eficácia

No entanto, a utilização clínica do CBD no tratamento de doenças autoimunes ainda carece de estudos clínicos adicionais para determinar a sua segurança e eficácia em seres humanos, assim como a definição das doses ideais e protocolos de tratamento. É importante salientar que os efeitos do CBD podem variar de indivíduo para indivíduo e entre os estádios da doença, e o uso do CBD para tratar doenças autoimunes deve ser sempre conduzido sob a supervisão e orientação de profissionais de saúde qualificados (Britch, Babalonis e Walsh, 2021). O CBD não deve substituir tratamentos médicos

convencionais, mas pode ser considerado como uma opção complementar quando usado de forma segura e apropriada.

Da mesma forma, investigações mais detalhadas que esclareçam os mecanismos de ação do CBD em diversas condições médicas e que avaliem a monitorização terapêutica das drogas seriam benéficas para otimizar os resultados e garantir a segurança do uso do CBD (Linares *et al.*, 2019).

IV. CONCLUSÃO

O estudo do papel do CBD na modulação da resposta imunitária é uma área fascinante de pesquisa que continua a evoluir, oferecendo esperança para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas em condições relacionadas com o SI.

A modulação da resposta imunitária é um campo complexo, e o CBD emerge como um ator promissor. Este fitocanabinoide, derivado da planta *Cannabis sativa*, demonstrou notáveis propriedades anti-inflamatórias. A sua interação com o sistema endocanabinoide e outros recetores permite-lhe influenciar a resposta imunitária em vários níveis, afetando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. O CBD demonstra a capacidade de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, atuando como um agente modulador da inflamação. Isso é particularmente relevante em condições em que a inflamação desempenha um papel fundamental, como as doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos e condições neurodegenerativas. Este composto fitoquímico também exerce influência sobre as células do SI, incluindo macrófagos, células T e células B, afetando diretamente a resposta imunitária e a produção de citocinas e quimiocinas. Essas interações têm o potencial de reduzir a inflamação e a resposta imunitária hiperativa associada a várias doenças.

O conhecimento adquirido sobre o CBD é especialmente relevante para o campo das doenças autoimunes, um grupo de condições que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Essas doenças representam um desafio significativo para a medicina, pois muitas vezes são crônicas e de difícil tratamento. A capacidade do CBD em modular a resposta imunitária abre novas portas para futuras pesquisas e desenvolvimento de terapias inovadoras. Imagina-se um futuro onde o CBD pode desempenhar um papel significativo no tratamento de doenças autoimunes, onde a inflamação descontrolada é atenuada, o equilíbrio imunitário é restabelecido e a qualidade de vida dos pacientes é notavelmente aprimorada.

Assim, para concluir, as propriedades anti-inflamatórias, a capacidade de induzir células reguladoras e a influência nas citocinas e quimiocinas oferecem uma visão promissora para a aplicação do CBD em condições médicas relacionadas com o SI.

No entanto, é importante ressaltar que a pesquisa na área do CBD e imunidade ainda está em evolução. É crucial a realização de estudos clínicos mais amplos e aprofundados, para

entender completamente os mecanismos subjacentes e o potencial clínico do CBD, bem como avaliar a sua eficácia e segurança. A variabilidade nas respostas imunitárias entre indivíduos, bem como os possíveis efeitos secundários, também devem ser considerados.

V. BIBLIOGRAFIA

- Abbas, A. (2014). *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. Rio de Janeiro: Elviesier Brasil.
- Abbott, M., e Ustoyev, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin in Onc Nurs*, 35(5), pp. 150923.
- Al Ubeed, H. M. S., et al. (2022). A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molec*, 27(3), pp. 604.
- Almogi-Hazan, O., e Or, R. (2020). Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity-the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Molec Scie*, 21(12), pp. 4448.
- Amantini, C., et al. (2009). Triggering of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) by capsaicin induces Fas/CD95-mediated apoptosis of urothelial cancer cells in an ATM-dependent manner. *Carcinogenesis*, 30(8), pp. 1320-1329.
- Amin, M. R., e Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol*, 1162, pp. 151-165.
- Appendino, G., et al. (2008). Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod*, 71(8), pp. 1427-1430.
- Arias, A., et al. (2023). Anti-inflammatory effects of CBD in human microglial cell line infected with HIV-1. *Sci Rep*, 13(1), pp. 7376.
- Arosa, F. A., Cardoso, E. M., e Pacheco, F. C. (2012). *Fundamentos de Imunologia* (2 ed.). Lisboa: Lidel.
- Aso, E., et al. (2019). Adenosine A(2A)-Cannabinoid CB(1) Receptor Heteromers in the Hippocampus: Cannabidiol Blunts $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol-Induced Cognitive Impairment. *Mol Neurobiol*, 56(8), pp. 5382-5391.
- Assadiasl, S., Mooney, N., e Nicknam, M. H. (2021). Cytokines in Liver Transplantation. *Cytokine*, 148, pp. 155705.

- Aswad, M., *et al.* (2022). High-CBD Extract (CBD-X) Downregulates Cytokine Storm Systemically and Locally in Inflamed Lungs. *Front Immunol*, 13, pp. 875546.
- Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., e Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antiox*, 9(1).
- Baban, B., *et al.* (2018). Impact of cannabidiol treatment on regulatory T-17 cells and neutrophil polarization in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 315(4), pp. F1149-f1158.
- Ballotta, D., e Sousa, G. (2005). Cannabis, uma substância sob controle permanente. *Toxicodep*, 11, 37-46.
- Baral, P., Udit, S., e Chiu, I. M. (2019). Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*, 19(7), pp. 433-447.
- Basu, S., e Dittel, B. N. (2011). Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res*, 51(1), pp. 26-38.
- Bellone, C., Lüscher, C., e Mamei, M. (2008). Mechanisms of synaptic depression triggered by metabotropic glutamate receptors. *Cell Mol Life Sci*, 65(18), pp. 2913-2923.
- Benbadis, S. R., *et al.* (2014). Medical marijuana in neurology. *Expert Rev Neurother*, 14(12), pp. 1453-1465.
- Bergamaschi, M. M., *et al.* (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*, 6(4), pp. 237-249.
- Berraondo, P., *et al.* (2019). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*, 120(1), pp. 6-15.
- Beutler, B. (2004). Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*, 40(12), pp. 845-859.
- Bih, C., *et al.* (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherap*, 12(4), pp. 699-730.

- Bisogno, T., *et al.* (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*, 134(4), pp. 845-852.
- 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.
- Bonn-Miller, M. O., *et al.* (2017). Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *Jama*, 318(17), pp. 1708-1709.
- Borea, P. A., *et al.* (2018). Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. *Physiol Rev*, 98(3), pp. 1591-1625.
- Borgelt, L. M., *et al.* (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacot*, 33(2), pp. 195-209.
- Bouron, A. (2018). Phyto and endocannabinoids exert complex actions on calcium and zinc signaling in mouse cortical neurons. *Biochem Pharmacol*, 152, pp. 244-251.
- Bridgeman, M. B., e Abazia, D. T. (2017). Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P&T*, 42(3), pp. 180-188.
- Britch, S. C., Babalonis, S., e Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacol*, 238(1), pp. 9-28.
- Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*, 23(7), pp. 1377-1385.
- Busquets-Garcia, A., Bains, J., e Marsicano, G. (2018). CB(1) Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity. *Neuropsychopharmacol*, 43(1), pp. 4-20.
- Campos, A. C., *et al.* (2016). Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*, 112, pp. 119-127.
- Canada, H. (2018). Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids.

- Carrier, E. J., Auchampach, J. A., e Hillard, C. J. (2006). Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(20), pp. 7895-7900.
- Chen, X., *et al.* (2018). Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol*, 9, pp. 320.
- Cherney, J. H., e Small, E. (2016). Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. *Agron*, 6(4), pp. 58.
- Cherwinski, H. M., *et al.* (1987). Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med*, 166(5), pp. 1229-1244.
- Chesney, E., *et al.* (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacol*, 45(11), pp. 1799-1806.
- Conde, L., *et al.* (2022). Humoral response in Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol*, 12, pp. 1063291.
- Corroon, J., MacKay, D., e Dolphin, W. (2020). Labeling of Cannabidiol Products: A Public Health Perspective. *Cannabis Cannabinoid Res*, 5(4), pp. 274-278.
- Costa, B., *et al.* (2004). Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol*, 143(2), pp. 247-250.
- Cronstein, B. N., e Sitkovsky, M. (2017). Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 13(1), pp. 41-51.
- Dalio, R. J. D., *et al.* (2017). PAMPs, PRRs, effectors and R-genes associated with citrus-pathogen interactions. *Ann Bot*, 119(5), pp. 749-774.

- Dalton, G. D., e Howlett, A. C. (2012). Cannabinoid CB1 receptors transactivate multiple receptor tyrosine kinases and regulate serine/threonine kinases to activate ERK in neuronal cells. *Br J Pharmacol*, 165(8), pp. 2497-2511.
- Demuth, D. G., e Molleman, A. (2006). Cannabinoid signalling. *Life Sci*, 78(6), pp. 549-563.
- Devinsky, O., *et al.* (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 15(3), pp. 270-278.
- Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*, 17(9), pp. 623-639.
- 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 Med Port*, 27(6), pp. 755-766.
- Dinis-Oliveira, R. J. (2019). A Perspetiva da Toxicologia Clínica Sobre a Utilização Terapêutica da Cannabis e dos Canabinoides. *Acta Med Port*, 32(2), pp. 87-90.
- Dobovišek, L., Hojnik, M., e Ferk, P. (2016). Overlapping molecular pathways between cannabinoid receptors type 1 and 2 and estrogens/androgens on the periphery and their involvement in the pathogenesis of common diseases (Review). *Int J Mol Med*, 38(6), pp. 1642-1651.
- DRE. (1993). Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro [Em linha]. Disponível em <<https://dre.pt/application/file/a/585108>> [Consultado em 21/09/2023].
- DRE. (2000). Lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro [Em linha]. Disponível em <<https://dre.pt/application/file/a/599641>> [Consultado em 21/09/2023].
- DRE. (2001). Decreto-Lei n.º 130-A/2001, de 23 de Abril [Em linha]. Disponível em <<https://dre.pt/application/file/a/475801>> [Consultado em 21/09/2023].

- DRE. (2018). Lei n.º 33/2018, de 18 de julho [Em linha]. Disponível em <https://dre.pt/application/file/a/115712610> [Consultado em 21/09/2023].
- Du, Q., *et al.* (2019). The Role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 in Common Diseases of the Digestive Tract and the Cardiovascular and Respiratory System. *Front Physiol*, 10, pp. 1064.
- Eley, M. B., Soory, M., e Manson, D. J. (2012). *Periodontia*. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences Brazil.
- Elokely, K., *et al.* (2016). Understanding TRPV1 activation by ligands: Insights from the binding modes of capsaicin and resiniferatoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(2), pp. E137-145.
- EMA. (2019). Summary of product characteristics [Em linha]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf [Consultado em 24/09/2023].
- EMCDDA. (2018). Cannabis legislation in Europe: an overview [Em linha]. Disponível em <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf> [Consultado em 10/09/2023].
- EMCDDA. (2018b). Relatório Europeu sobre Drogas 2018: Tendências e evoluções [Em linha]. Disponível em http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDA_T18001PTN_PDF.pdf [Consultado em 11/09/2023].
- EMCDDA. (2019). European Drug Report 2019: Trends and Developments [Em linha]. Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019_en [Consultado em 11/09/2023].
- EMCDDA. (2020). Cannabidiol (CBD) is not considered a ‘narcotic drug’ under European law [Em linha]. Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/news/2020/cannabidiol-cbd-is-not-considered-a-narcotic-drug-under-european-law_en [Consultado em 10/09/2023].

- EMCDDA. (2023). Cannabis laws in Europe: Questions and answers for policymaking [Em linha]. Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/publications/faq/cannabis-laws-europe-questions-and-answers-for-policymaking_en [Consultado em 10/09/2023].
- FDA. (2018). Center for Drug Evaluation and Research: Non-clinical reviews [Em linha]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000P_harmR.pdf [Consultado em 25/09/2023].
- FDA. (2019). Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products [Em linha]. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products> [Consultado em 24/09/2023].
- FDA. (2020b). Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products [Em linha]. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products> [Consultado em 24/09/2023].
- Fernández-Ruiz, J., *et al.* (2020). Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *Eur Neuropsychopharmacol*, 36, pp. 217-234.
- Fonseca, B., *et al.* (2019). Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Rev Port Farmacot*, 11(1), 21-31.
- Fonseca, B. M., Correia-da-Silva, G., e Teixeira, N. A. (2018). Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis. *J Physiol Biochem*, 74(2), pp. 261-272.
- Fonseca, B. M., *et al.* (2013). O Sistema Endocanabinóide –uma perspetiva terapêutica. *Acta Farm Port*, 2(2), 97-104.
- Fouad, A. A., *et al.* (2013). Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*, 36(2), pp. 347-357.

- Fowler, C. J. (2013). Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *Febs J*, 280(9), pp. 1895-1904.
- Fraguas-Sánchez, A. I., e Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), pp. 1665-1703.
- Gallegos, A. M., e Bevan, M. J. (2006). Central tolerance: good but imperfect. *Immunol Rev*, 209, pp. 290-296.
- Gaoni, Y., e Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Amer Chem Soc*, 86, pp. 1646-1647.
- Garberg, H. T., *et al.* (2017). High-Dose Cannabidiol Induced Hypotension after Global Hypoxia-Ischemia in Piglets. *Neonatal*, 112(2), pp. 143-149.
- GDDC. (2018). Convenção única de 1961 sobre os Estupefacientes [Em linha]. Disponível em https://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/convencao_unica_1961_sobre_estupefacientes.pdf [Consultado em 24/10/2023].
- Gęgotek, A., *et al.* (2019). Rutin and ascorbic acid cooperation in antioxidant and antiapoptotic effect on human skin keratinocytes and fibroblasts exposed to UVA and UVB radiation. *Arch Dermatol Res*, 311(3), pp. 203-219.
- Gonca, E., e Darıcı, F. (2015). The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 20(1), pp. 76-83.
- Gouin, O., *et al.* (2017). TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*, 8(9), pp. 644-661.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42(4), pp. 327-360.
- Grotenhermen, F., e Müller-Vahl, K. (2016). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Crit Rev Plant Scie*, 35(5-6), pp. 378-405.

- Hamelink, C., *et al.* (2005). Comparison of cannabidiol, antioxidants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 314(2), pp. 780-788.
- Hao, S., *et al.* (2020). Network Approaches for Dissecting the Immune System. *iScie*, 23(8), pp. 101354.
- Haskó, G., e Cronstein, B. N. (2004). Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*, 25(1), pp. 33-39.
- Hassan, S., *et al.* (2014). Cannabidiol enhances microglial phagocytosis via transient receptor potential (TRP) channel activation. *Br J Pharmacol*, 171(9), pp. 2426-2439.
- Haushalter, K. J., *et al.* (2018). Phosphorylation of protein kinase A (PKA) regulatory subunit RI α by protein kinase G (PKG) primes PKA for catalytic activity in cells. *J Biol Chem*, 293(12), pp. 4411-4421.
- Hayes, P., *et al.* (2000). Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. *Pain*, 88(2), pp. 205-215.
- Hegde, V. L., Nagarkatti, P. S., e Nagarkatti, M. (2011). Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One*, 6(4), pp. e18281.
- Hillard, C. J. (2018). Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacol*, 43(1), pp. 155-172.
- Hind, W. H., England, T. J., e O'Sullivan, S. E. (2016). Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT $1A$ receptors. *Br J Pharmacol*, 173(5), pp. 815-825.
- Hou, Y., Moreau, F., e Chadee, K. (2012). PPAR γ is an E3 ligase that induces the degradation of NF κ B/p65. *Nat Commun*, 3, pp. 1300.
- Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol*(168), pp. 53-79.

- Huang, W. X., *et al.* (2015). TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain. *Brain Behav Immun*, 48, pp. 68-77.
- Huestis, M. A., *et al.* (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*, 17(10), pp. 974-989.
- Hughes, C. E., e Nibbs, R. J. B. (2018). A guide to chemokines and their receptors. *Febs J*, 285(16), pp. 2944-2971.
- Iffland, K., e Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2(1), pp. 139-154.
- Infarmed. (2021). Instruções de Utilização Tilray Flor Seca THC 18 Flor de canábis inteira seca [Em linha]. Disponível em <https://opcm.pt/wpcontent/uploads/2021/02/Tilray-Flor-SecaTHC18_instru%C3%A7%C3%B5es_de_utiliza%C3%A7%C3%A3o.pdf> [Consultado em 24/10/2023].
- Infarmed. (2022a). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 26/10/2023].
- Infarmed. (2022b). Utilização de canábis e seus derivados em produtos cosméticos [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/5697147> [Consultado em 26/10/2023].
- Jiang, X. X., *et al.* (2018). Activation of transient receptor potential vanilloid 1 protects the heart against apoptosis in ischemia/reperfusion injury through upregulating the PI3K/Akt signaling pathway. *Int J Mol Med*, 41(3), pp. 1724-1730.
- Joshi, N., e Onaivi, E. S. (2019). Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol*, 1162, pp. 1-12.
- Juknat, A., *et al.* (2013). Microarray and pathway analysis reveal distinct mechanisms underlying cannabinoid-mediated modulation of LPS-induced activation of BV-2 microglial cells. *PLoS One*, 8(4), pp. e61462.

- Khan, M. I., *et al.* (2016). The Therapeutic Aspects of the Endocannabinoid System (ECS) for Cancer and their Development: From Nature to Laboratory. *Curr Pharm Des*, 22(12), pp. 1756-1766.
- Kiriakidou, M., e Ching, C. L. (2020). Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*, 172(11), pp. Itc81-itc96.
- Koelman, D. L. H., Brouwer, M. C., e van de Beek, D. (2019). Targeting the complement system in bacterial meningitis. *Brain*, 142(11), pp. 3325-3337.
- Kolly, L., *et al.* (2010). Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium. *Immunol*, 129(2), pp. 178-185.
- Kopustinskiene, D. M., *et al.* (2022). Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Antiox*, 11(4).
- Larosa, D. F., e Orange, J. S. (2008). 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 121(2 Suppl), pp. S364-369; quiz S412.
- Le Boisselier, R., *et al.* (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*, 101(2), pp. 220-229.
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., e Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacol*, 107(3-4), pp. 131-149.
- Leweke, F. M., *et al.* (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2(3), pp. e94.
- Li, M., *et al.* (2022). Mitofusin 2 confers the suppression of microglial activation by cannabidiol: Insights from in vitro and in vivo models. *Brain Behav Immun*, 104, pp. 155-170.
- Lim, K., See, Y. M., e Lee, J. (2017). A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 15(4), pp. 301-312.

- Linares, I. M., *et al.* (2019). Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry*, 41(1), pp. 9-14.
- Lowin, T., e Straub, R. H. (2015). Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther*, 17(1), pp. 226.
- Lowin, T., *et al.* (2020). Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Dis*, 11(8), pp. 714.
- Luo, H., *et al.* (2019). Cannabidiol Increases Proliferation, Migration, Tubulogenesis, and Integrity of Human Brain Endothelial Cells through TRPV2 Activation. *Mol Pharm*, 16(3), pp. 1312-1326.
- Maccarrone, M., *et al.* (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, 36(5), pp. 277-296.
- MacGillivray, N. (2017). Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J Med Biogr*, 25(3), pp. 186-196.
- Mackie, K. (2006). Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 46, pp. 101-122.
- Martin, B. R. (2007). *Marijuana and the Cannabinoids: The Endocannabinoid System and the Therapeutic Potential of Cannabinoids*. Totowa: Humana Press.
- Martini, S., *et al.* (2023). Effects of Cannabidiol on Innate Immunity: Experimental Evidence and Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*, 24(4), pp. 3125.
- McGuire, P., *et al.* (2018). Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 175(3), pp. 225-231.
- McHugh, D., *et al.* (2014). $\Delta(9)$ -THC and N-arachidonoyl glycine regulate BV-2 microglial morphology and cytokine release plasticity: implications for signaling at GPR18. *Front Pharmacol*, 4, pp. 162.

- McPartland, J. M., *et al.* (2015). Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*, 172(3), pp. 737-753.
- McPartland, J. M., Glass, M., e Pertwee, R. G. (2007). Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *Br J Pharmacol*, 152(5), pp. 583-593.
- Mecha, M., *et al.* (2013). Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. *Neurobiol Dis*, 59, pp. 141-150.
- Mechoulam, R., e Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*, 64, pp. 21-47.
- Mesa, X. M., *et al.* (2021). Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. *Cannabis Cannabinoid Res*, 6(3), pp. 196-210.
- Mikuriya, T. H. (1969). Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med*, 110(1), pp. 34-40.
- Mollinedo, F., *et al.* (2010). Selective fusion of azurophilic granules with Leishmania-containing phagosomes in human neutrophils. *J Biol Chem*, 285(45), pp. 34528-34536.
- 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.
- Moreira, C. (2013). Imunidade. *Rev Ciên Elem*, 1(1).
- Murphy, M. K. (2014). *Imunologia de Janeway* (8 ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Namdar, D., e Koltai, H. (2018). Medical Cannabis for the Treatment of Inflammation. *Nat Prod Comm*, 13(3), pp. 249 - 254.

- Netea, M. G., *et al.* (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Scien*, 352(6284), pp. aaf1098.
- Ngo, S. T., Steyn, F. J., e McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*, 35(3), pp. 347-369.
- Nichols, J. M., e Kaplan, B. L. F. (2020). Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*, 5(1), pp. 12-31.
- 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.
- O'Sullivan, S. E. (2016). An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*, 173(12), pp. 1899-1910.
- Owen, J. L., *et al.* (2011). Expression of the inflammatory chemokines CCL2, CCL5 and CXCL2 and the receptors CCR1-3 and CXCR2 in T lymphocytes from mammary tumor-bearing mice. *Cell Immunol*, 270(2), pp. 172-182.
- Ozaita, A., Puighermanal, E., e Maldonado, R. (2007). Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *J Neurochem*, 102(4), pp. 1105-1114.
- Palm, N. W., e Medzhitov, R. (2009). Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol Rev*, 227(1), pp. 221-233.
- Pan, H., *et al.* (2009). Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. *J Pharmacol Exp Ther*, 328(3), pp. 708-714.
- Papaseit, E., *et al.* (2018). Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*, 15(12), pp. 1286-1295.
- Paunkov, A., *et al.* (2019). A Bibliometric Review of the Keap1/Nrf2 Pathway and its Related Antioxidant Compounds. *Antiox*, 8(9), pp. 353.

- Pellati, F., *et al.* (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int*, 2018, pp. 1691428.
- Peltner, L. K., *et al.* (2023). Cannabidiol acts as molecular switch in innate immune cells to promote the biosynthesis of inflammation-resolving lipid mediators. *Cell Chem Biol*, S2451-9456(00249-0).
- Pereira, S. R., *et al.* (2021). Cannabidiol modulation of oxidative stress and signalling. *Neuronal Signal*, 5(3), pp. Ns20200080.
- Pertwee, R. G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*(168), pp. 1-51.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1(Suppl 1), pp. S163-171.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*, 153(2), pp. 199-215.
- Peyravian, N., *et al.* (2020). Cannabidiol as a Novel Therapeutic for Immune Modulation. *Immunotargets Ther*, 9, pp. 131-140.
- 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.
- Pisanti, S., e Bifulco, M. (2018). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*, 234(6), pp. 8342-8351.
- Ploucher, S., *et al.* (2023). A Case of Near-Fatal Bradycardia Caused by Accidental Cannabis Intoxication. *Cureus*, 15(4), pp. e37430.
- Poklis, J. L., Mulder, H. A., e Peace, M. R. (2019). The unexpected identification of the cannabimimetic, 5F-ADB, and dextromethorphan in commercially available cannabidiol e-liquids. *Forensic Sci Int*, 294, pp. e25-e27.

- Rahman, I. A., *et al.* (2014). New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacol Res*, 86, pp. 1-10.
- Rajesh, M., *et al.* (2007). Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(1), pp. H610-619.
- Rajesh, M., *et al.* (2010). Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 56(25), pp. 2115-2125.
- Ramani, T., *et al.* (2015). Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Int J Toxicol*, 34(4), pp. 355-365.
- Ribeiro, A., *et al.* (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol*, 678(1-3), pp. 78-85.
- Robson, P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*, 178, pp. 107-115.
- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*, 6(1-2), pp. 24-30.
- Rock, E. M., *et al.* (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*, 165(8), pp. 2620-2634.
- Rosenkrantz, H., Fleischman, R. W., e Grant, R. J. (1981). Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, 58(1), pp. 118-131.
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Brit J pharmacol*, 163, 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. *Neurotherap*, 12(4), pp. 735-746.
- Sacks, D., *et al.* (2018). Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*, 13(6), pp. 612-632.
- Sakaguchi, S., *et al.* (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133(5), pp. 775-787.
- Sánchez, M. G., *et al.* (2003). Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Sign*, 15(9), pp. 851-859.
- Saroz, Y., *et al.* (2019). Cannabinoid Receptor 2 (CB(2)) Signals via G-alpha-s and Induces IL-6 and IL-10 Cytokine Secretion in Human Primary Leukocytes. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2(6), pp. 414-428.
- Sassone-Corsi, P. (2012). The cyclic AMP pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(12).
- SICAD. (2019). Políticas da droga em Portugal [Em linha]. Disponível em <<http://www.sicad.pt/PT/PoliticaPortuguesa/SitePages/Home%20Page.aspx>> [Consultado em 21/09/2023].
- Silveira, K. M., Wegener, G., e Joca, S. R. L. (2021). Targeting 2-arachidonoylglycerol signalling in the neurobiology and treatment of depression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 129(1), pp. 3-14.
- Smeriglio, A., *et al.* (2018). Inhibition of aldose reductase activity by Cannabis sativa chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. *Fitot*, 127, pp. 101-108.
- Smith, L. A., *et al.* (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11), pp. Cd009464.

- 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.
- Srivastava, M. D., Srivastava, B. I., e Brouhard, B. (1998). Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacol*, 40(3), pp. 179-185.
- Tagne, A., et al. (2019). A Novel Standardized Cannabis sativa L. Extract and Its Constituent Cannabidiol Inhibit Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions. *Int J Mol Sci*, 20(8).
- Taguchi, T., e Mukai, K. (2019). Innate immunity signalling and membrane trafficking. *Curr Opin Cell Biol*, 59, pp. 1-7.
- Takeuchi, O., e Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), pp. 805-820.
- Thomas, A., et al. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*, 150(5), pp. 613-623.
- Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*, 13(1), pp. 23-34.
- Tsuboi, K., et al. (2018). Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen*, 38, pp. 28.
- Turcotte, C., et al. (2016). The CB(2) receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci*, 73(23), pp. 4449-4470.
- Vallée, A., et al. (2017). Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin*, 49(10), pp. 853-866.
- Varadé, J., Magadán, S., e González-Fernández, Á. (2021). Human immunology and immunotherapy: main achievements and challenges. *Cell Mol Immunol*, 18(4), pp. 805-828.

- Verma, R., *et al.* (2016). A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal*, 10(1), pp. 61-67.
- Vomund, S., *et al.* (2017). Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int J Mol Sci*, 18(12), pp. 2772.
- Vučković, S., *et al.* (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*, 9, pp. 1259.
- Wang, Y., *et al.* (2017). Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci Rep*, 7(1), pp. 12064.
- Watzl, B., Scuderi, P., e Watson, R. R. (1991). Marijuana components stimulate human peripheral blood mononuclear cell secretion of interferon-gamma and suppress interleukin-1 alpha in vitro. *Int J Immunopharmacol*, 13(8), pp. 1091-1097.
- Wójcik, P., *et al.* (2020). Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci*, 21(18), pp. 6795.
- Wu, H. Y., *et al.* (2008). Cannabidiol-induced apoptosis in primary lymphocytes is associated with oxidative stress-dependent activation of caspase-8. *Toxicol Appl Pharmacol*, 226(3), pp. 260-270.
- Wu, H. Y., *et al.* (2012). Cannabidiol-induced apoptosis in murine microglial cells through lipid raft. *Glia*, 60(7), pp. 1182-1190.
- Xiao, Z. X., Miller, J. S., e Zheng, S. G. (2021). An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 20(2), pp. 102743.
- Xu, J., *et al.* (2017). Adenosine A(2) receptor activation ameliorates mitochondrial oxidative stress upon reperfusion through the posttranslational modification of NDUFV2 subunit of complex I in the heart. *Free Radic Biol Med*, 106, pp. 208-218.
- Zhang, A., *et al.* (2021). The Immune System Can Hear Noise. *Front Immunol*, 11, pp. 619189.

- Zlebnik, N. E., e Cheer, J. F. (2016). Beyond the CB1 Receptor: Is Cannabidiol the Answer for Disorders of Motivation? *Annu Rev Neurosci*, 39, pp. 1-17.
- 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., *et al.* (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*, 39(4), pp. 421-429.
- Zuardi, A. W., *et al.* (2017). Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*, 8, pp. 259.
- Zuardi, A. W., *et al.* (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol*, 76(3), pp. 245-250.