

Maria João Mendanha Pereira Dias

Canábis medicinal: efeitos adversos e interações medicamentosas

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023



Maria João Mendanha Pereira Dias

Canábis medicinal: efeitos adversos e interações medicamentosas

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Maria João Mendanha Pereira Dias

Canábis medicinal: efeitos adversos e interações medicamentosas

Atesto a originalidade do trabalho,

---

Maria João Mendanha Pereira Dias

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 Márcia Carvalho e coorientação da Professora Doutora Carla Moutinho.

Porto, 2023

## RESUMO

À luz das recentes mudanças legislativas, a canábis e seus derivados podem agora ser prescritos para uso medicinal em muitos países. Isso proporcionou novas oportunidades terapêuticas para o tratamento de uma variedade de doenças e sintomas clínicos, entre os quais a dor crônica, a espasticidade na esclerose múltipla, as convulsões na epilepsia refratária, as náuseas e/ou vômitos intratáveis, a depressão e a ansiedade. Uma vasta gama de produtos à base de canábis, incluindo flores secas, extratos da planta padronizados, produtos contendo apenas delta-9-tetrahydrocannabinol ou canabidiol e canabinoides sintéticos puros estão disponíveis para fins terapêuticos. No entanto, a canábis medicinal também pode apresentar riscos à saúde associados ao seu uso, sobretudo devido aos seus efeitos psicoativos. Esta dissertação teve por objetivo fazer uma revisão da literatura atual sobre os efeitos adversos e interações medicamentosas da canábis e/ou dos seus componentes. Com base nos dados de ensaios clínicos, os efeitos adversos mais comuns da canábis medicinal são distúrbios cognitivos e neuropsiquiátricos (sonolência, perda de peso, fadiga, tonturas, alterações comportamentais), gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e cardíacos (taquicardia, bradicardia e hipotensão). O delta-9-tetrahydrocannabinol possui potencial de abuso e adição, mas isso não se verifica para o canabidiol, ou é residual. Há ainda o risco de reações adversas devido a interações com outros medicamentos, entre os quais se destacam os indutores/inibidores do citocromo P450 e os depressores do sistema nervoso central. Os grupos com maior probabilidade de desenvolverem complicações associadas ao uso de canábis medicinal são as grávidas, as crianças e adolescentes, e os idosos.

Palavras-chave: canábis medicinal; efeitos adversos; interações medicamentosas; segurança; toxicidade

## **ABSTRACT**

In light of the latest legislative changes, cannabis and its derivatives can now be prescribed for medicinal use in many countries. This has created new therapeutic opportunities for the treatment of a variety of diseases and clinical symptoms, including chronic pain, spasticity in multiple sclerosis, seizures in refractory epilepsy, intractable nausea and/or vomiting, depression and anxiety. A wide range of cannabis-based products, including dried flowers, standardized plant extracts, delta-9-tetrahydrocannabinol- or cannabidiol-only products, and pure synthetic cannabinoids are available for therapeutic purposes. However, medical cannabis can also pose health risks associated with its use, mainly due to its psychoactive effects. This dissertation aimed to review the current literature on the adverse effects and drug interactions of cannabis and/or its components. Based on clinical trial data, the most common adverse effects of medical cannabis are cognitive and neuropsychiatric (drowsiness, weight loss, weakness, dizziness, behavioral changes), gastrointestinal (nausea, vomiting and diarrhea) and cardiac (tachycardia, bradycardia and hypotension) disorders. Delta-9-tetrahydrocannabinol has dependence and addictive potential, but this is not observed for cannabidiol, or is residual. There is also a potential of harmful effects from interactions with other medications, particularly cytochrome P450 inducers/inhibitors and central nervous system depressants. The groups most likely to develop complications associated with medical cannabis use are pregnant women, children, teenagers, and the elderly.

**Keywords:** medical cannabis; adverse effects; drug interactions; safety; toxicity

Aos meus pais e ao meu Telminho,  
obrigada por serem excepcionais e por fazerem parte deste caminho...

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os docentes que fizeram parte da minha formação académica, em especial às Professoras Doutoras Márcia Carvalho e Carla Moutinho, orientadora e coorientadora respetivamente desta dissertação, por todo o apoio, paciência, disponibilidade, sabedoria e, acima de tudo, pelo interesse demonstrado.

Aos meus pais e ao meu irmão Telmo por serem a minha inspiração e por estarem sempre presentes, nunca deixando de acreditar nas minhas capacidades mesmo nos momentos mais difíceis.

Quero agradecer também ao meu companheiro Renato, por todo o amor, paciência e dedicação.

O meu agradecimento a todos, do fundo do coração. Sem vocês este sonho não seria possível!

“Somos do tamanho dos nossos sonhos”

(Fernando Pessoa)

## ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE TABELAS .....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
I. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Motivação .....	2
1.2. Objetivos .....	2
1.3. Metodologia .....	3
II. DESENVOLVIMENTO .....	4
2.1. História da canábis.....	4
2.2. Fitocanabinoides e outros constituintes da planta <i>Cannabis sativa</i> .....	6
2.3. Farmacocinética dos canabinoides.....	9
2.3.1. Absorção .....	9
2.3.2. Distribuição .....	11
2.3.3. Metabolização .....	12
2.3.4. Eliminação.....	13
2.4. Farmacodinâmica dos canabinoides .....	14
2.4.1. O sistema endocanabinoide.....	14
2.4.2. Efeitos farmacológicos.....	18
2.5. Uso medicinal da canábis em Portugal .....	20
2.5.1. Enquadramento legal.....	20
2.5.2. Indicações terapêuticas.....	23
2.5.3. Produtos à base de canábis para fins medicinais.....	24
2.6. Segurança da canábis medicinal .....	28
2.6.1. Grupos de risco e contraindicações.....	28
2.6.2. Efeitos adversos dos canabinoides .....	31
2.6.2.1. Efeitos adversos associados ao CBD .....	32
2.6.2.1.1. Perda de peso .....	32

2.6.2.1.2. Sedação, sonolência, fadiga e letargia .....	32
2.6.2.1.3. Níveis elevados de transaminases e lesão hepática .....	33
2.6.2.1.4. Insônia e distúrbios do sono .....	34
2.6.2.1.5. Hipotensão .....	35
2.6.2.2. Efeitos adversos associados ao $\Delta^9$ -THC .....	35
2.6.2.2.1. Psicose e esquizofrenia .....	35
2.6.2.2.2. Depressão e comportamentos suicidas .....	36
2.6.2.2.3. Efeitos cardiovasculares .....	37
2.6.2.2.4. Efeitos gastrointestinais .....	38
2.6.2.2.5. Perda de memória a longo prazo .....	38
2.7. Interações medicamentosas.....	39
2.7.1. Interação com a varfarina.....	40
2.7.2. Interação com estatinas .....	41
2.7.3. Interação com anticonvulsivantes .....	42
2.7.4. Interação com substratos de transportadores de efluxo.....	43
2.7.5. Interações que afetam os níveis de canabinoides .....	45
2.7.6. Interações farmacodinâmicas - efeitos aditivos .....	45
III. CONCLUSÃO.....	47
IV. BIBLIOGRAFIA.....	49
V. ANEXOS .....	71

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Principais vias metabólicas do CBD e do $\Delta^9$ -THC (adaptado de Nasrin <i>et al.</i> , 2021a).....	13
<b>Figura 2.</b> Localização dos recetores canabinoides no corpo humano (adaptado de Fonseca <i>et al.</i> , 2022).....	15
<b>Figura 3.</b> Biossíntese e mecanismo de ação do sistema endocanabinoide (adaptado de Abate <i>et al.</i> , 2021)..	17
<b>Figura 4.</b> Disposição de diversas classes farmacológicas e suas características chave, que contribuem para interações medicamentosas com os canabinoides (adaptado de Brown <i>et al.</i> , 2021).....	40

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estrutura química dos principais canabinoides (adaptado de Breijyeh <i>et al.</i> , 2021, Morales <i>et al.</i> , 2017 e ElSohly <i>et al.</i> , 2017). .....	8
<b>Tabela 2.</b> Formulações de canábis/canabinoides para fins medicinais e estado de comercialização em Portugal (adaptado de Silva <i>et al.</i> , 2015; Infarmed, 2019b; Infarmed, 2021a e Infarmed, 2022). .....	26
<b>Tabela 3.</b> Contraindicações e precauções associadas ao Sativex®, Tilray Flor Seca THC 18 e Epidiolex® (Informed, 2019b; Informed, 2021b; Informed, 2022a). .....	30
<b>Tabela 4.</b> Interações medicamentosas associadas ao CBD. ....	71
<b>Tabela 5.</b> Interações medicamentosas associadas ao $\Delta^9$ -THC. ....	74
<b>Tabela 6.</b> Interações medicamentosas associadas à combinação de $\Delta^9$ -THC e CBD. ....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AA – Ácido araquidónico
- ABC – Transportadores de cassete de ligação a ATP, do inglês, *ATP binding cassette*
- AEA – Araquidonoiletanolamina/Anandamina
- 2-AG – 2-Araquidonoilglicerol
- AIM – Autorização de introdução no mercado
- ALT – Alanina aminotransferase
- AMPc – Adenosina monofosfato cíclico
- AST – Aspartato aminotransferase
- ATP – Adenosina trifosfato, do inglês, *adenosine triphosphate*
- AUC – Área sob a curva, do inglês, *area under the curve*
- Bcrp – Proteína de resistência ao cancro da mama, do inglês, *breast cancer resistance protein*
- Ca<sup>2+</sup> – Canais de cálcio
- CB<sub>1</sub> – Primeiro recetor canabinoide
- CB<sub>2</sub> – Segundo recetor canabinoide
- CBC – Canabicromeno
- CBD – Canabidiol
- CBG – Canabigerol
- CBN – Canabinol
- C<sub>máx</sub> – Concentração plasmática máxima
- 7-COO-CBD-Gluc – 7-carboxi-CBD-glucuronídeo
- 7-COOH-CBD – 7-carboxi-canabidiol
- 11-COOH-THC – ácido 11-nor-delta-9-tetrahydrocanabinol-9-carboxílico
- CYP – Citocromo P450
- DAGL – Lipase do diacilglicerol, do inglês, *diacylglycerol lipase*
- Δ<sup>8</sup>-THC – Delta-8-tetrahydrocanabinol
- Δ<sup>9</sup>-THC – Delta-9-tetrahydrocanabinol
- EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês, *European Medicines Agency*
- FAAH – Hidrolase de amidas de ácidos gordos, do inglês, *fatty acid amide hydrolase*
- FDA – *Food and Drug Administration*

- GPR – Recetores acoplados à proteína G, do inglês, *G protein-coupled receptor*
- 5-HT – 5-hidroxitriptamina/serotonina
- IL-1 – Interleucina-1
- IL-6 – Interleucina-6
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- INR – Relação do tempo de protrombina do paciente e um valor padrão, do inglês, *international normalized ratio*.
- K<sup>+</sup> – Canais de potássio
- LDL – Lipoproteína de baixa densidade, do inglês, *low density lipoprotein*
- LSN – Limite superior normal
- MAGL – Monoacilglicerol lipase, do inglês, *monoacylglycerol lipase*
- MAPK – Proteínas cinases ativadas por mitogénio, do inglês, *mitogen-activated protein kinase*
- MDR – Resistência a múltiplos fármacos, do inglês, *multidrug resistance*
- NAT – N-acetiltransferase
- NAPE – N-araquidonil-fosfatidiletanolamina
- 7-OH-CBD – 7-hidroxi-canabidiol
- 11-OH-THC – 11-hidroxi-delta-9-tetrahydrocannabinol
- P-gp – Glicoproteína P
- PLC – Fosfolipase C, do inglês, *phospholipase C*
- PPAR – Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma, do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor*
- SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida
- SNC – Sistema nervoso central
- Δ<sup>9</sup>-THC – delta-9-tetrahydrocannabinol
- THC-COO-Gluc – 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxílico-glucoronídeo
- T<sub>máx</sub> – Tempo necessário para alcançar a concentração máxima
- TNF – Fator de necrose tumoral, do inglês, *tumor necrosis factor*
- TRPV – Recetor vaniloide de potencial transitório, do inglês, *transiente receptor potential vanilloid*
- T<sub>½</sub> – Tempo de semi-vida
- UGT – UDP-glucuronosiltransferase

Vd – Volume de distribuição

## I. INTRODUÇÃO

A canábis é seguramente uma das espécies de plantas mais antigas a ser cultivada e explorada pela humanidade, sendo a substância ilícita mais consumida em todo o mundo (ElSohly *et al.*, 2016), principalmente por jovens, devido às suas propriedades psicoativas (Siegel *et al.*, 2019). Por essa razão, a canábis constitui um dos temas mais sensíveis no que diz respeito à sua utilização, quer a nível recreativo, quer sobretudo a nível terapêutico. O seu uso para fins medicinais remonta há milhares de anos, no entanto, o estudo das suas propriedades é bastante atual, principalmente o interesse clínico pelos fitocanabinoides (Hourfane *et al.*, 2023). As principais limitações para a aplicação clínica destes compostos prendem-se com os seus efeitos secundários (que incluem náuseas, tonturas, boca seca, diarreia, ansiedade e sonolência) (Seifalian *et al.*, 2022), assim como a ausência de mais estudos sobre esta matéria.

Se, por um lado, o seu potencial de abuso associado ao uso recreativo se transformou num problema de saúde pública, as evidências científicas demonstram, por outro lado, existir um efeito terapêutico significativo, tendo a sua utilização para fins medicinais vindo a aumentar nos últimos anos (Simiyu *et al.*, 2022). Este aspeto abriu um debate sobre a classificação da *Cannabis sativa L.* como substância ilícita, sendo que, atualmente, os avanços científicos conduziram a uma reestruturação da lei, tendo já sido legalizado o seu uso medicinal em diversos países, entre os quais Portugal (Belwal *et al.*, 2022).

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, de acordo com a deliberação n.º 11/CD/2019 estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais (Infarmed, 2019a). O interesse por parte de alguns países internacionais, nomeadamente o Canadá e Israel, em criar instalações em Portugal para o cultivo e fabrico da planta de canábis, com valor económico e de saúde apelativos, conduziu a um levantamento de experiências internacionais nesta área por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.). O investimento em território português prende-se com a existência de requisitos regulamentares aplicáveis a este tipo de produtos, que na grande maioria dos países europeus é inexistente (Infarmed, 2023). Segundo a portaria n.º 83/2021 de 15 de abril, os requisitos regulamentares incluem a monitorização da quantidade a semear/plantar, quantificação

do produto a recolher e sua aplicação, localização geográfica do local onde será exercida a atividade de cultivo, procedimentos escritos relativos às atividades exercidas pela entidade responsável pelo cultivo, entre outros (DRE, 2021a).

Atualmente, a utilização de canabinoides constitui um tratamento alternativo para quadros clínicos de doenças neurológicas incluindo a esclerose múltipla, hipertonia espástica por tensão muscular extrema, doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson ou a síndrome de Tourette, e isquemia cerebral (Smiarowska *et al.*, 2022).

Os canabinoides atuam a nível do sistema endocanabinoide, que está envolvido na modulação de uma multiplicidade de funções fisiológicas, incluindo, principalmente, apetite, sono, dor, cognição, inflamação e metabolismo (Salzet *et al.*, 2002; Battista *et al.*, 2012; Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2017).

### 1.1. Motivação

O crescente interesse por medicamentos e produtos à base da planta da canábis pela sociedade em geral faz com que esta represente atualmente uma das áreas com maior crescimento na atividade farmacêutica, a nível mundial. Em resultado disto, os produtos de venda livre e as prescrições médicas contendo delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e canabidiol (CBD) estão a tornar-se cada vez mais acessíveis através das farmácias, ervanárias ou internet. Perante a disponibilidade crescente de terapias à base de canábis, torna-se vital o conhecimento por parte dos farmacêuticos e de outros profissionais de saúde da sua eficácia e potencialidades terapêuticas, bem como da sua segurança (Kruger *et al.*, 2022).

### 1.2. Objetivos

Dada a utilização alargada da canábis e dos canabinoides para fins médicos, este trabalho pretende rever o estado da arte relativo à utilização da canábis medicinal, dando relevo a aspetos farmacológicos, ao potencial terapêutico da canábis e/ou dos seus componentes, formulações disponíveis, enquadramento regulamentar em Portugal, bem como aos seus potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas.

### 1.3. Metodologia

Procedeu-se à pesquisa científica utilizando as bases de dados da PubMed, Google Académico e b-On. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “medical cannabis”, “drug-drug interactions”, “adverse drug events”, “safety” e “toxicity”. Os critérios de inclusão têm por base a seleção de artigos originais e de revisão que respeitassem a temática do presente estudo. O idioma dos artigos pesquisados centrou-se nas línguas inglesa, portuguesa e alemã. Adicionalmente, foi recolhida informação em livros e *websites* governamentais, através do motor de busca Google. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre outubro de 2022 e julho de 2023.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. História da canábis

A *Cannabis sativa L.* é seguramente uma das espécies de plantas mais antigas a ser cultivada e explorada pela humanidade, devido às suas inúmeras aplicações, nomeadamente a nível têxtil, alimentar, medicinal, religioso e recreativo (Bonini *et al.*, 2018; Pisanti *et al.*, 2019).

O uso medicinal da *Cannabis sativa* foi descrito há mais de 5000 anos quando o imperador Chen Nung, denominado o “pai” da agricultura chinesa, escreveu a primeira Farmacopeia Chinesa, na qual se refere, pela primeira vez, a utilização desta planta para quadros clínicos de fadiga, reumatismo e malária (Bonini *et al.*, 2018). Posteriormente, os médicos chineses recorreram ao uso das sementes de *Cannabis sativa* para tratamento de eczema, psoríase e doenças inflamatórias (Jeong *et al.*, 2014), devido à presença de ácido  $\gamma$ -linoleico na sua constituição (Anwar *et al.*, 2006). Há indícios, datados de 2737 a.C., que descrevem a canábis como uma das plantas fundamentais na medicina tradicional chinesa e comumente utilizada (Duda *et al.*, 2012).

Garcia da Orta (1534-1570), médico e botânico português, o qual praticou funções médicas na Índia durante 36 anos, escreveu em 1563 um livro intitulado “Colóquio dos simples, e drogas e coisas medicinais da Índia”, onde descreve as principais propriedades medicinais da canábis (Fonseca *et al.*, 2019). No entanto, a expansão da planta na Europa ocorreu por volta do século XIX, sendo que em 1839, o médico irlandês William Brooke O’Shaughnessy, que exerceu a sua atividade em Calcutá (Índia) durante alguns anos, prescreveu canábis aos seus doentes. O’Shaughnessy forneceu canábis aos médicos das Ilhas Britânicas sob a forma de tintura de cânhamo indiano. O seu conhecimento e aplicação de métodos científicos conduziram a uma rápida aceitação da utilização de extratos de canábis na Europa e América do Norte. A eficácia da canábis como anticonvulsivante, analgésico e antiemético (Russo, 2007) fez com que fosse utilizada de forma recorrente na prática clínica entre finais do século XIX e início do século XX (Zaami *et al.*, 2018).

Não obstante, a introdução da canábis no espaço europeu aumentou os índices do seu consumo de forma recreativa, devido à ausência de regulamentação que estabelecesse as regras relativas ao seu uso (Pereira *et al.*, 2022).

No início do século XX surgiram tratamentos mais eficazes, nomeadamente vacinas contra a cólera e tétano, os barbitúricos para tratar doenças de foro psiquiátrico, o ácido acetilsalicílico e outros analgésicos para o alívio ou a redução da dor, e ainda o uso de antibióticos para prevenção e tratamento da gonorreia. Estes fatores contribuíram para um decréscimo de terapias recorrendo à canábis, associado ainda à sua instabilidade farmacológica, dado que os seus efeitos eram difíceis de prever e de padronizar. Estas dificuldades estão diretamente relacionadas com a concentração do princípio ativo  $\Delta^9$ -THC, que na altura ainda não tinha sido isolado das preparações galénicas (Zaami *et al.*, 2018).

A Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961 corresponde a um acordo internacional das Nações Unidas com a finalidade de promover o controlo da produção, comércio e posse de substâncias psicotrópicas, agrupando-as em diferentes quadros. A canábis, a resina de canábis, as tinturas e os extratos encontram-se mencionados no quadro I (o qual enumera as substâncias que não são indicadas para uso terapêutico devido ao seu elevado potencial de abuso e efeitos nocivos) e no quadro IV (destinado a substâncias sem vantagens terapêuticas significativas) (GDDC, 2018), proibindo qualquer tipo de utilização, tanto a nível medicinal, como recreativo (Zaami *et al.*, 2018).

A descoberta do sistema endocanabinoide foi um marco histórico que permitiu impulsionar a investigação mundial sobre a hipotética utilização da canábis para fins terapêuticos (Di Marzo, 2018). Em 1964, o cientista Raphael Mechoulam procedeu pela primeira vez ao isolamento do principal composto ativo da canábis, o  $\Delta^9$ -THC (Procaccia *et al.*, 2022), tendo sido por isso considerado o “pai” da canábis medicinal. Devido às suas propriedades hidrofóbicas, durante alguns anos foi aceite a ideia de que o  $\Delta^9$ -THC exercia a sua atividade através de interações com a membrana celular. Foi apenas em 1988, aquando da identificação do primeiro recetor canabinoide ( $CB_1$ ) que finalmente atribuíram os efeitos terapêuticos dos canabinoides à ligação do  $\Delta^9$ -THC, e seus análogos, a recetores específicos. Mais recentemente, em 1993, foi identificado um

segundo recetor canabinoide (CB<sub>2</sub>), localizado sobretudo em órgãos e tecidos periféricos (Fonseca *et al.*, 2013a; Robson, 2014).

A alteração da classificação das substâncias à base de canábis promovida pela Comissão de Drogas Narcóticas (CDN) da Organização das Nações Unidas (ONU), em dezembro de 2020, em que a canábis passar a integrar apenas o quadro I referido anteriormente, abriu portas para a continuidade do desenvolvimento de investigação clínica. Esta alteração permitiu o reconhecimento e atribuição de propriedades medicinais aos constituintes da canábis, ficando a respetiva legislação a cargo de cada país (Costa, 2020).

Apesar disso, e devido às suas características psicoativas, a canábis é uma droga ilícita bastante utilizada para fins recreativos (Smiarowska *et al.*, 2022). De facto, segundo o Relatório Europeu sobre Drogas de 2022, a canábis é a substância ilícita mais consumida na Europa (OEDT, 2022). Recentemente, como resultado dos avanços científicos e das alterações nos enquadramentos legais em vários países, surgiram as evidências necessárias para a implementação de tratamentos à base de canábis medicinal. A opinião pública tem impulsionado a utilização da canábis para fins terapêuticos, o que pressionou alguns países a alterarem a legislação no sentido de permitir a sua utilização para fins medicinais, dos quais se destacam o Canadá, Alemanha, Uruguai, Israel, Países Baixos, República Checa, Itália e, mais recentemente, Portugal (Fonseca *et al.*, 2019).

Em Portugal a canábis é classificada como estupefaciente, incluindo-se na tabela I-C anexa ao Decreto-Lei n.º 15/93, pelo que é proibida a utilização da planta de canábis para outros fins que não medicinais, à exceção da utilização de fibras (caules) e sementes de canábis (cânhamo), as quais possuem baixo teor de  $\Delta^9$ -THC, podendo, por isso, ser usadas industrialmente (Infarmed, 2022b).

## 2.2. Fitocanabinoides e outros constituintes da planta *Cannabis sativa*

A planta de canábis apresenta uma grande diversidade de componentes, de entre os quais se destacam os terpenos (constituintes maioritários e responsáveis pelo aroma típico da planta), canabinoides, hidrocarbonetos, açúcares, compostos nitrogenados, fenóis, flavonoides, ácidos gordos, aminoácidos, ésteres, lactonas, aldeídos, proteínas,

glicoproteínas, esteroides, álcoois simples, pigmentos e vitamina K (Kuddus *et al.*, 2013). Uma característica comum a todas as plantas do género *Cannabis* é a presença de, tal como já foi referido, canabinoides. Estes compostos secundários são produzidos predominantemente nos tricomas glandulares das plantas fêmeas, contudo a quantidade destes varia muito (Schilling *et al.*, 2020). Estes componentes são responsáveis por proteger e defender a planta contra insetos, bactérias, fungos e determinadas doenças (Bonini *et al.*, 2018).

Os canabinoides podem ser divididos em três grupos de acordo com o local de síntese: fitocannabinoides, endocannabinoides e canabinoides sintéticos (Breijyeh *et al.*, 2021). Os fitocannabinoides são compostos terpenofenólicos, quimicamente semelhantes aos terpenos devido à sua estrutura em forma de anel proveniente do geranyl pirofostato (GPP) (subunidade de 10 átomos de carbono) (ElSohly *et al.*, 2017). A sua estrutura apresenta 22 átomos de carbono, caso estejam na forma ácida (carboxilada) e 21 átomos de carbono na forma neutra (descarboxilada) (Breijyeh *et al.*, 2021).

No caso dos fitocannabinoides, estes podem ser classificados em diferentes subclasses, com uma molécula representativa correspondente, conforme descrito na tabela seguinte (Tabela 1). Importa realçar que cada subclasse é composta por diferentes isómeros (Solymosi *et al.*, 2017).

Até à data, foram descobertos mais de 320 compostos fitoquímicos, dos quais 125 canabinoides e 198 não canabinoides (Al Ubeed *et al.*, 2022). No entanto, o  $\Delta^9$ -THC e o CBD constituem os fitocannabinoides de maior relevância do ponto de vista científico. O  $\Delta^9$ -THC é o principal componente psicoativo da canábis, enquanto o CBD é desprovido desse efeito. Não obstante, a canábis contém outros fitocannabinoides que, apesar de serem menos estudados, também podem apresentar um potencial interesse farmacológico, tais como o canabicromeno (CBC) e canabigerol (CBG) (Alves *et al.*, 2020).

**Tabela 1.** Estrutura química dos principais canabinoides (adaptado de Breijyeh *et al.*, 2021, Morales *et al.*, 2017 e ElSohly *et al.*, 2017).

Canabinoide	Estrutura química	Canabinoide	Estrutura química
Canabicromeno (CBC)		Canabidiol (CBD)	
Canabielsoína (CBE)		Canabigerol (CBG)	
Canabiciolol (CBL)		Canabinol (CBN)	
Canabinodiol (CBND)		Canabitriol (CBT)	
$\Delta^8$ -tetrahydrocanabinol ( $\Delta^8$ -THC)		$\Delta^9$ -tetrahydrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC)	

## 2.3. Farmacocinética dos canabinoides

### 2.3.1. Absorção

Os canabinoides administrados por via inalatória exibem uma farmacocinética semelhante, comparativamente aos canabinoides administrados por via intravenosa (Grotenhermen, 2003). De facto, a via inalatória é a principal via de administração da canábis, dado que o  $\Delta^9$ -THC e o CBD são rapidamente absorvidos nos pulmões e distribuídos pelo corpo para tecidos altamente irrigados, como por exemplo o cérebro, dada a sua capacidade para atravessar as membranas biológicas, resultando num menor tempo para atingir um efeito terapêutico máximo (Dinis-Oliveira, 2016; Finn *et al.*, 2021; Vazquez *et al.*, 2021).

A biodisponibilidade de canábis inalada apresenta uma grande variação devido à variabilidade intra- e interindividual nos comportamentos do fumador (frequência de inalações, duração, intervalo entre inalações, volume pulmonar, capacidade de sustentar a respiração após inalação, entre outros) e do próprio sistema de inalação (Vazquez *et al.*, 2021). Os valores da biodisponibilidade do  $\Delta^9$ -THC e do CBD quando inalados podem variar entre 10-35% e 11-45%, respetivamente. Os efeitos do  $\Delta^9$ -THC e do CBD iniciam-se entre 3 a 10 minutos após a sua inalação (Dryburgh *et al.*, 2018), sendo que podem persistir até 3 horas. O tempo necessário para atingir a concentração máxima ( $T_{máx}$ ) do  $\Delta^9$ -THC é de aproximadamente 5 minutos (Ruiz *et al.*, 2021), enquanto o  $T_{máx}$  do CBD ronda os 3 minutos (Yau *et al.*, 2023).

Além da forma fumada, também é frequente a vaporização não-pirolítica da planta de canábis. Os vaporizadores descarboxilam os ácidos canabinoides a cerca de 200°C e libertam os canabinoides neutros voláteis, que são as formas biologicamente ativas. As temperaturas atingidas nos vaporizadores são inferiores às associadas à forma fumada (para fins recreativos), o que permite evitar a formação de produtos tóxicos associados ao processo de pirólise, entre eles os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, monóxido de carbono e outros compostos, como por exemplo o benzeno (Lanz *et al.*, 2016). Os canabinoides libertados atingem a circulação sistémica, por absorção do vapor por via pulmonar (Vazquez *et al.*, 2021).

Importa ainda salientar que devido à sua elevada lipofilia, a qual resulta numa acumulação extensa nos tecidos adiposos, e pelo facto de sofrerem circulação entero-hepática, os canabinoides permanecem no plasma por longos períodos de abstinência em utilizadores crónicos (Dinis-Oliveira, 2016). Desta forma, os pacientes que se encontram em tratamento de longa duração apresentam maior probabilidade de terem um efeito terapêutico mais prolongado.

A administração oral individual de  $\Delta^9$ -THC e CBD é caracterizada por uma baixa biodisponibilidade oral, estimada em apenas 6% (Gaston *et al.*, 2017b), o que se deve à sua baixa solubilidade em água e ao facto de sofrerem um extenso metabolismo hepático (efeito de primeira passagem). Assim, para ambos os canabinoides, a absorção oral é mais lenta em comparação com a via inalatória, sendo que o  $T_{máx}$  é bastante superior (Lucas *et al.*, 2018a; Bardhi *et al.*, 2022). Mais concretamente, o  $T_{máx}$  do  $\Delta^9$ -THC varia entre 1 a 3 horas após a administração oral (Grant *et al.*, 2018), podendo os seus efeitos persistir até 6 horas (Martin *et al.*, 2023).

Por esse motivo, a  $C_{máx}$  é inferior à administração por via inalatória. Por exemplo, as concentrações plasmáticas médias de  $\Delta^9$ -THC após uma dose oral de 10 mg variaram entre 1,1 a 12,7 ng/mL, enquanto os valores de  $C_{máx}$  de  $\Delta^9$ -THC, registados em seis indivíduos saudáveis após fumar um cigarro de canábis, com teor de 3,55% de  $\Delta^9$ -THC, foram em média de 162 ng/mL (Bardhi *et al.*, 2022). Com base nesse perfil, assume-se que as formulações orais possam ser úteis em doentes que necessitem de um alívio da sintomatologia por um período de tempo mais longo (Lucas *et al.*, 2018a).

Outra forma de administração da canábis é por via bucal (sublingual). Esta, à semelhança da administração por via inalatória, permite evitar o extenso metabolismo de primeira passagem e permite a entrada dos canabinoides diretamente para a corrente sanguínea através da cavidade oral (Vazquez *et al.*, 2021). As preparações bucais à base de canabinoides, como é o caso do Sativex®, sofrem rápida absorção através da mucosa oral e, portanto, são úteis para o alívio rápido dos sintomas. As concentrações plasmáticas atingidas são superiores às obtidas com a administração oral, mas inferiores às formas inaladas (Lucas *et al.*, 2018a).

Os canabinoides também podem ser administrados por via transdérmica, retal, oftálmica e sob a forma de aerossóis. Todavia, os estudos sobre a farmacocinética utilizando estas vias são ainda escassos (Vazquez *et al.*, 2021).

A administração transdérmica de canabinoides poderá constituir uma via alternativa, uma vez que evita o efeito de primeira passagem (Vazquez *et al.*, 2021). Contudo, a natureza extremamente hidrofóbica dos canabinoides limita a difusão e transporte através da camada aquosa da pele (Lucas *et al.*, 2018a).

Apesar de existirem ainda poucos estudos científicos relativos à administração de canábis por via retal (Vazquez *et al.*, 2021), os estudos piloto demonstraram uma área sob a curva (AUC) para o  $\Delta^9$ -THC plasmático cerca de trinta vezes superior na administração retal, comparativamente com a administração oral, bem como  $C_{m\acute{a}x}$  mais elevadas. Esta correlação deve-se a uma redução do metabolismo de primeira passagem e a uma maior absorção via retal, que se traduzem numa maior biodisponibilidade (Pereira *et al.*, 2022).

### 2.3.2. Distribuição

Após a absorção, os canabinoides são rapidamente distribuídos para o tecido adiposo e órgãos altamente perfundidos, tais como o cérebro, fígado, pulmões e baço, resultando numa queda abrupta da sua concentração plasmática (Bardhi *et al.*, 2022). A distribuição pode ser afetada pela composição e tamanho corporal do utilizador, e a presença de doenças que influenciam a permeabilidade das barreiras do tecido vascular (Lucas *et al.*, 2018a). Além disso, devido às suas características físico-químicas, estas substâncias são capazes de atravessar a placenta e também podem ser encontradas no leite materno, o que se traduz num potencial impacto negativo no desenvolvimento fetal (Lucas *et al.*, 2018a; Alves *et al.*, 2020).

O uso crónico de CBD e  $\Delta^9$ -THC está associado a uma maior acumulação destes no tecido adiposo, quando comparado ao músculo e fígado. Desta forma, num contexto de perda rápida de peso, a sua libertação e redistribuição pode resultar numa atividade farmacológica persistente por várias semanas (Lucas *et al.*, 2018a).

As moléculas lipófilas têm tendência para deixar a corrente sanguínea e distribuírem-se por locais de elevada densidade lipídica (tecido adiposo), apresentando deste modo um

volume de distribuição (Vd) elevado (Mansoor *et al.*, 2023). Tendo em conta a lipofilia do  $\Delta^9$ -THC e do CBD, ambos apresentam Vd elevados, na ordem dos 3,4 L/Kg após administração inalatória, e 32 L/Kg após administração intravenosa para um peso corporal de 70 Kg (Huestis, 2007; Lucas *et al.*, 2018a) (Bardhi *et al.*, 2022).

O  $\Delta^9$ -THC e o CBD apresentam alta afinidade para as proteínas plasmáticas, predominantemente para as lipoproteínas, com uma percentagem de ligação na ordem dos 97%, sendo que apenas 3% se encontra na forma livre (Vazquez *et al.*, 2021).

### 2.3.3. Metabolização

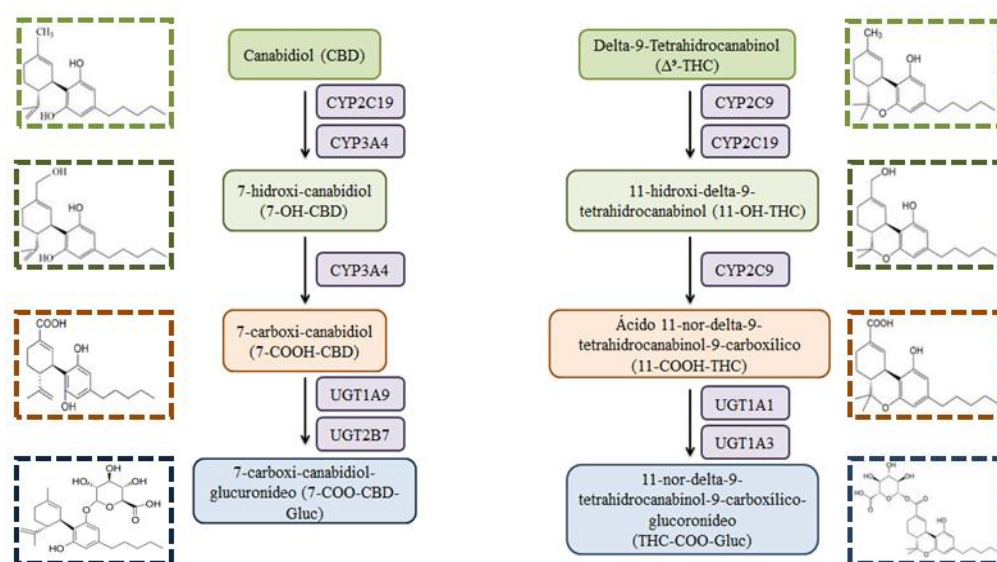
O primeiro passo do metabolismo do  $\Delta^9$ -THC consiste numa reação de hidroxilação mediada pelo citocromo P450 (CYP), sobretudo pela isoenzima CYP2C9 e CYP2C19, da qual resulta um metabolito denominado de 11-hidroxi-delta-9-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC), sendo este um psicoativo mais potente do que o  $\Delta^9$ -THC (Nasrin *et al.*, 2021b). Este metabolito sofre nova hidroxilação, dando origem ao ácido 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxílico (11-COOH-THC), um metabolito inativo que não interage com os recetores CB<sub>1</sub> (Nasrin *et al.*, 2021b; Bardhi *et al.*, 2022). O 11-COOH-THC, por sua vez, está envolvido numa reação de conjugação de fase II, catalisada pela enzima hepática UDP-glucuronosiltransferase (UGT), principalmente pelas isoformas UGT1A1 e UGT1A3, com formação do 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxílico-glucoronídeo (THC-COO-Gluc), que constitui o principal metabolito do  $\Delta^9$ -THC excretado por via urinária (Hallidin *et al.*, 1982; Mazur *et al.*, 2009). No entanto, a depuração renal do  $\Delta^9$ -THC é relativamente baixa devido à extensa ligação às proteínas plasmáticas (Dinis-Oliveira, 2016).

As concentrações plasmáticas de  $\Delta^9$ -THC e do seu metabolito psicoativo 11-OH-THC variam consoante o modo de consumo e a experiência do utilizador (ocasional ou frequente, profundidade da inalação, duração do sopro e capacidade de sustentar a respiração) (Sharma *et al.*, 2012). Em contrapartida, os metabolitos inativos 11-COOH-THC e THC-COO-Gluc estão presentes em níveis elevados independentemente do modo de consumo, uma vez que o  $\Delta^9$ -THC ingerido ou inalado produz aproximadamente a mesma quantidade de 11-COOH-THC. Sensivelmente 80 a 120 minutos após a inalação, os valores de 11-COOH-THC e THC-COO-Gluc atingem níveis máximos e permanecem estáveis no sangue durante vários dias, enquanto o  $\Delta^9$ -

THC é rapidamente metabolizado e eliminado da circulação sanguínea (Nasrin *et al.*, 2021b).

O CBD segue o mesmo esquema metabólico do  $\Delta^9$ -THC, sendo biotransformado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 a 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD), o principal metabolito farmacologicamente ativo. Este é posteriormente convertido no metabolito inativo, o 7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD) (Beers *et al.*, 2021), o qual sofre um processo de glucuronidação de fase II, mediado pelas enzimas UGT1A9 e UGT2B7, originando o 7-carboxi-CBD-glucuronídeo (7-COO-CBD-Gluc) (Nasrin *et al.*, 2021a).

As vias metabólicas mencionadas anteriormente encontram-se descritas na Figura 1.



**Figura 1.** Principais vias metabólicas do CBD e do  $\Delta^9$ -THC (adaptado de Nasrin *et al.*, 2021a).

#### 2.3.4. Eliminação

O  $\Delta^9$ -THC é excretado por via fecal (aproximadamente entre 65-80%) e por via urinária (cerca de 20-35%) (Goullé *et al.*, 2008). A urina contém predominantemente metabolitos ácidos, na sua grande maioria conjugados com o ácido glucurónico, sendo o THC-COO-Gluc o principal metabolito urinário, embora a sua forma livre (11-COOH-THC) também possa ser excretada. Em contraste, os metabolitos presentes nas fezes são sobretudo neutros e ácidos, sendo o 11-COOH-THC (28%) e o 11-OH-THC (21%) os mais prevalentes. Tal como mencionado anteriormente, a elevada lipossolubilidade do

$\Delta^9$ -THC faz com que seja reabsorvido a nível tubular, resultando em níveis baixos na urina (Bardhi *et al.*, 2022).

Os tempos de semi-vida ( $T_{1/2}$ ) do  $\Delta^9$ -THC são bastante variáveis (Lucas *et al.*, 2018a). Um estudo elaborado no âmbito da farmacocinética populacional, que incluiu 84 indivíduos, 516 observações e cerca de 394 concentrações plasmáticas de  $\Delta^9$ -THC, descreveu os primeiros  $T_{1/2}$  mais rápidos (aproximadamente 6 minutos), sendo que ao longo do tempo os  $T_{1/2}$  tornam-se mais morosos (cerca de 22 horas) (Heuberger *et al.*, 2015), influenciados pelo equilíbrio entre a concentração de  $\Delta^9$ -THC no sangue e no tecido adiposo (Lucas *et al.*, 2018b). Nos utilizadores crónicos de canábis observam-se tempos de eliminação de  $\Delta^9$ -THC relativamente mais longos devido à redistribuição lenta do composto proveniente do tecido adiposo. O CBD também é conhecido por apresentar um período de eliminação bastante longo, com  $T_{1/2}$  entre 18 a 30 horas após administração por via intravenosa, e entre 27 a 35 horas após inalação. Num estudo baseado na administração oral diária de CBD observou-se um período de eliminação compreendido entre 2 a 5 dias (Lucas *et al.*, 2018a).

## 2.4. Farmacodinâmica dos canabinoides

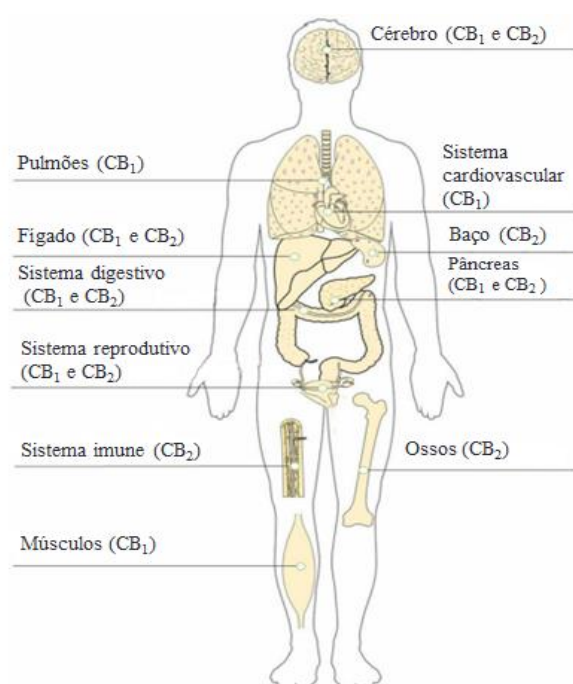
### 2.4.1. O sistema endocanabinoide

A descoberta dos recetores canabinoides é relativamente recente, sendo que o primeiro recetor canabinoide denominado de  $CB_1$  foi descoberto em 1988 (Robson, 2014) e, alguns anos mais tarde, em 1993, foi identificado o segundo recetor canabinoide designado de  $CB_2$  (Fonseca *et al.*, 2013a).

Os recetores  $CB_1$  pertencem à família de recetores acoplados à proteína G, sendo responsáveis por mediar a inibição da libertação de neurotransmissores, bem como os efeitos psicotrópicos dos canabinoides (Spanagel, 2020). Estes recetores encontram-se amplamente distribuídos no ser humano, principalmente a nível do sistema nervoso central (SNC), com grande expressão no cérebro e encontrados em grande densidade nos neurónios terminais dos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, neocórtex, córtex límbico e hipotálamo (Benbadis *et al.*, 2014). Estas regiões cerebrais estão envolvidas na atividade motora (gânglios da base), coordenação (cerebelo), memória de curto prazo

(hipocampo), função cognitiva (neocórtex), sedação (córtex límbico) e apetite (hipotálamo) (Sachs *et al.*, 2015).

Os recetores CB<sub>2</sub> encontram-se expressos nos órgãos periféricos, que incluem tecidos e células do sistema imunitário (macrófagos, baço, amígdalas, timo, leucócitos) (Spanagel, 2020), ossos, fígado, neurónios, células da microglia e queratinócitos (Silveira *et al.*, 2021), conforme ilustrado na Figura 2. Estes recetores inibem a libertação de citocinas, assim como promovem a migração de macrófagos e neutrófilos, contribuindo para o abrandamento dos processos inflamatórios crónicos e modulação da dor (Niu *et al.*, 2017).



**Figura 2.** Localização dos recetores canabinoides no corpo humano (adaptado de Fonseca *et al.*, 2022).

Após a caracterização dos recetores canabinoides mencionados anteriormente, a investigação continuou, revelando a existência de ligandos endógenos (os endocanabinoides), sendo os dois mais estudados a anandamina ou N-araquidonoiletanolamina (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Hartsel *et al.*, 2016). Ambos os neurotransmissores apresentam diferentes níveis de afinidade e eficácia para os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> (Watkins, 2019). A AEA é um agonista parcial dos recetores CB<sub>1</sub> (Tsuboi *et al.*, 2018) com elevada afinidade para estes recetores, no entanto apresenta uma afinidade consideravelmente baixa para os recetores CB<sub>2</sub>

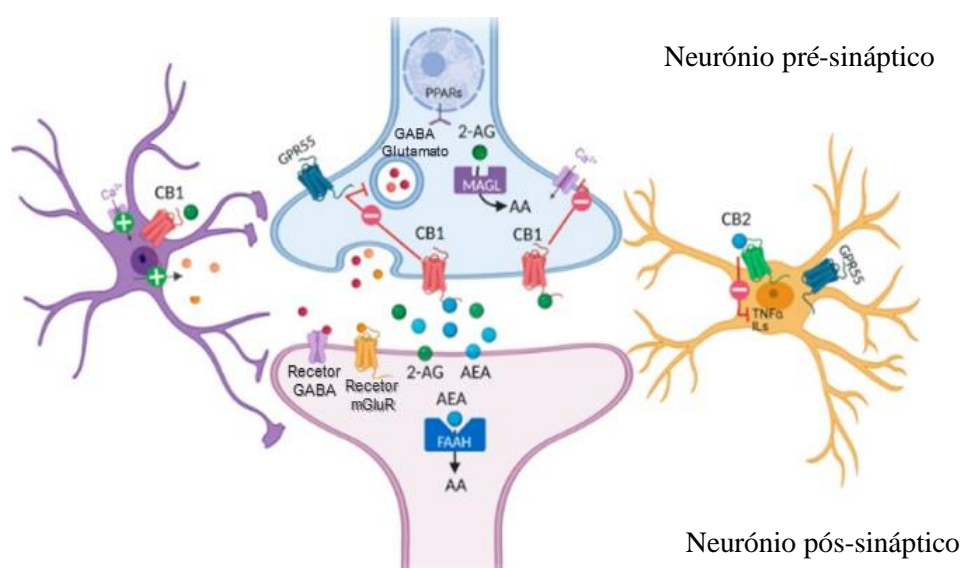
(Watkins, 2019). Por outro lado, o 2-AG define-se como um agonista total para os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> (Tsuboi *et al.*, 2018), mas com baixa afinidade. Estas evidências sugerem que as diferenças de afinidade e eficácia para os recetores podem conduzir a uma expressão neuronal diferente (Clarke *et al.*, 2021).

Os endocanabinoides são estruturas lipídicas derivadas do ácido araquidónico (AA) (Hillard, 2018), cuja biossíntese ocorre a partir de precursores membranares através de um estímulo (Fowler, 2013), não sendo encontrados em vesículas como a maioria dos neurotransmissores (Veronez de Lima *et al.*, 2022). Após o estímulo, gera-se um potencial de ação que resulta na libertação dos neurotransmissores. O glutamato (neurotransmissor) ativa o seu recetor no neurónio pós-sináptico, promovendo a estimulação do influxo de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e a ativação de reações enzimáticas envolvidas na síntese dos endocanabinoides (McLaughlin *et al.*, 2014; Morena *et al.*, 2016; Micale *et al.*, 2018).

A síntese de AEA ocorre a partir de precursores de fosfolípidos da membrana (como por exemplo a fosfatidiletanolamina), que são convertidos em N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE) pela enzima N-acetiltransferase (NAT). A NAPE sofre um processo de hidrólise por ação da fosfolipase D (NAPE-PLD) e origina a AEA (Morena *et al.*, 2016). A conversão do NAPE em AEA também pode ocorrer por outras vias, nomeadamente mediada pela enzima fosfolipase C (PLC) ou pela enzima  $\alpha/\beta$ -hidrolase 4 (ABH4) (Fonseca *et al.*, 2013b). A metabolização da AEA ocorre principalmente através da hidrolase do grupo amida dos ácidos gordos (FAAH), originando AA e etanolamina (Morena *et al.*, 2016).

O processo de síntese do 2-AG difere do anterior, na medida em que o influxo de Ca<sup>2+</sup> estimula a fosfolipase C (PLC) a hidrolisar o fosfatidilinositol em 1,2-diacilglicerol. Posteriormente, a síntese do 2-AG a partir do 1,2-diacilglicerol ocorre mediada pela enzima lipase do diacilglicerol (DAGL) (Rahman *et al.*, 2019; Silveira *et al.*, 2021). As vias alternativas para esta última etapa envolvem as enzimas fosfolipase A1 (PLA1) e PLC (Fonseca *et al.*, 2013b). A metabolização do 2-AG ocorre por ação de uma monoacilglicerol lipase (MAGL), cujo produto resulta no AA e glicerol. Contudo, o 2-AG também pode ser metabolizado pelas enzimas  $\alpha$ - $\beta$ -hidrolase 6/12 e ciclo-oxigenase 2, que converte o 2-AG em prostaglandinas e glicerol (Morena *et al.*, 2016; Bedse *et al.*, 2020; Cristino *et al.*, 2020).

A sinalização retrógrada é uma particularidade do sistema endocanabinoide, que se inicia no neurónio pós-sináptico e atua nos terminais pré-sinápticos (Rahman *et al.*, 2019). Os endocanabinoides AEA e 2-AG são libertados pelo neurónio pós-sináptico na fenda sináptica, que posteriormente vão interagir com os recetores do neurónio pré-sináptico. A ativação dos recetores CB<sub>1</sub> pré-sinápticos modula negativamente o influxo de cálcio, interferindo deste modo com a libertação de neurotransmissores nos neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos. A ativação dos recetores CB<sub>2</sub> na microglia interfere com a libertação das interleucinas (ILs) e com o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferindo com alguns processos inflamatórios a nível central (Abate *et al.*, 2021).



**Figura 3.** Biossíntese e mecanismo de ação do sistema endocanabinoide (adaptado de Abate *et al.*, 2021). Ca<sup>2+</sup>: íão cálcio; CB<sub>1</sub>: recetor CB<sub>1</sub>; CB<sub>2</sub>: recetor CB<sub>2</sub>; GPR55: recetor acoplado à proteína G; GABA: ácido gama-aminobutírico; AA: ácido araquidónico; 2-AG: 2-Araquidonoilglicerol; AEA: araquidonoiletanolamina/anandamina; PPARs: recetores ativados por proliferadores de peroxissoma; FAAH: hidrolase do grupo amida de ácidos gordos; MAGL: monoacilglicerol lipase; mGluR: recetores metabotrópicos do glutamato; ILs: interleucinas; TNF $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa.

Os endocanabinoides ativam os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> e modulam uma variedade de funções fisiológicas (Spanagel, 2020). O sistema endocanabinoide é responsável pela manutenção da homeostasia, mantendo o equilíbrio dentro do organismo, uma vez que regula a temperatura corporal, o humor, o sistema imunológico e o balanço energético. O sistema endocanabinoide influencia diretamente a ansiedade, o apetite, o

comportamento emocional, a depressão, as funções nervosas, a neurogênese, a neuroprotecção, a cognição, a aprendizagem, a memória, a sensação de dor e a fertilidade (Lowe *et al.*, 2021).

Em suma, o sistema endocanabinoide (Figura 3) é constituído pelos recetores canabinoides, pelos endocanabinoides, pelas enzimas envolvidas no seu metabolismo e também pelo respetivo transportador membranar (“Endocannabinoid membrane transporter”; EMT) (Fonseca *et al.*, 2013a).

#### 2.4.2. Efeitos farmacológicos

Os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> pertencem ao grupo dos recetores acoplados à proteína G da família G<sub>i/o</sub>, constituída por sete segmentos transmembranares (estrutura em  $\alpha$ -hélice). Estes recetores estão envolvidos em diferentes vias de transdução de sinal, sendo que a via principal consiste na inibição da adenilciclase através da ativação da proteína G<sub>i</sub>. Como consequência, ocorre uma diminuição da síntese de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) (Pasquaré *et al.*, 2023), resultando na inibição dos canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>), que estão diretamente relacionados com a contração muscular (Veronez de Lima *et al.*, 2022). Adicionalmente, a estimulação dos recetores canabinoides conduz a uma reação de fosforilação e consequente ativação de proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK), como sinalização para regular os fatores de transcrição nuclear. Os recetores CB<sub>1</sub> são responsáveis pela regulação dos canais que permeiam o Ca<sup>2+</sup> e o potássio (K<sup>+</sup>) através da ativação da proteína G (Pasquaré *et al.*, 2023). Ocorre a abertura dos canais de K<sup>+</sup>, que reduz o impulso nos neurónios pré-sinápticos e leva também à diminuição da libertação de neurotransmissores, por inibição dos canais de Ca<sup>2+</sup> dependentes de voltagem. Esta inibição é justificada pelo facto da célula se encontrar hiperpolarizada (Morales *et al.*, 2017).

No que diz respeito aos recetores CB<sub>2</sub>, a sua ativação inibe a atividade da adenilciclase e estimula a atividade da MAPK, contudo, os efeitos na modulação dos canais de Ca<sup>2+</sup> e K<sup>+</sup> é controversa, dado que a estimulação destes recetores não produz efeitos do foro psíquico semelhantes aos da planta de canábis (Vučković *et al.*, 2018).

Para além dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, existem outros recetores acoplados à proteína G onde os endocanabinoides e os fitocanabinoides apresentam capacidade de ligação,

nomeadamente o GPR55, GPR18, GPR3, GPR6, GPR12, recetores vaniloides de potencial transitório (TRPV), recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR), recetores da dopamina, serotonina, entre outros (Chayasirisobhon, 2020).

Os dois principais componentes farmacologicamente relevantes do ponto de vista terapêutico da planta de canábis são o  $\Delta^9$ -THC e o CBD. O  $\Delta^9$ -THC assume-se como um agonista parcial dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, apresentando um perfil misto de agonista-antagonista dependendo do tipo de célula, expressão de recetores e pela presença de endocanabinoides ou outros agonistas totais (Pagano *et al.*, 2022). A elevada afinidade do  $\Delta^9$ -THC com os recetores CB<sub>1</sub> no SNC aparenta mediar as suas propriedades psicoativas, sendo o grande responsável pela maioria das ações farmacológicas da canábis, que inclui, para além da atividade psicoativa já referida, ação analgésica, anti-inflamatória, antipruriginosa, antiespasmódica, broncodilatadora, relaxante muscular, alterações de humor, tonturas e perdas de memória temporárias (Vučković *et al.*, 2018). Para além disso, exerce efeitos antieméticos e estimula o apetite (Maroon *et al.*, 2018). Os efeitos psicotrópicos induzidos pelo  $\Delta^9$ -THC variam consoante a dosagem. Em doses mais baixas pode provocar um ligeiro estado de euforia, sedação e redução da ansiedade. Nos casos em que a dose é mais elevada, o  $\Delta^9$ -THC pode conduzir a disforia, distorção sensorial, alucinações e aumento da ansiedade (Martínez *et al.*, 2020).

As respostas anti-inflamatória, antiespasmódica e neuroprotetora do  $\Delta^9$ -THC são mediadas pela ativação de diferentes recetores como o CB<sub>2</sub> e os recetores  $\gamma$  ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ) (Pagano *et al.*, 2022). Este grupo de proteínas regula respostas inflamatórias por meio da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1, IL-6, entre outros (Aragão *et al.*, 2022). A ativação dos recetores CB<sub>2</sub> nos queratinócitos estimula a libertação de  $\beta$ -endorfina, que atua nos recetores opioides  $\mu$  nos neurónios sensoriais periféricos inibindo os efeitos nociceptivos (Ibrahim *et al.*, 2005).

A atividade antiemética do  $\Delta^9$ -THC é proveniente da sua capacidade para mediar os efeitos da serotonina (5-HT), devido ao seu antagonismo para os recetores 5-HT<sub>3</sub>. Esta ação farmacológica potencia a redução de náuseas e vômitos. No entanto, este efeito pode ser revertido com exposição a elevadas doses de  $\Delta^9$ -THC ou decorrente do seu uso crónico (Maroon *et al.*, 2018).

A estimulação do apetite advém do mecanismo de ação do  $\Delta^9$ -THC exercido sobre os recetores  $CB_1$ , presentes em elevadas quantidades no hipotálamo. O hipotálamo é responsável pela regulação da ingestão energética, através de vias que estimulam hormonas como a leptina (responsável por gerar saciedade) e a grelina (responsável pela sensação de fome) (Fearby *et al.*, 2022).

O CBD apresenta atividade psicoativa mínima, devido à sua baixa afinidade para o recetor  $CB_1$ , mas funciona como um agonista inverso do recetor  $CB_2$  humano, contribuindo para os seus efeitos anti-inflamatórios. Atua também como modulador alostérico negativo do recetor  $CB_1$ , antagonizando a ação do  $\Delta^9$ -THC. Desta forma, a associação entre o CBD e o  $\Delta^9$ -THC traduz-se na redução dos efeitos psicoativos induzidos pelo  $\Delta^9$ -THC, ao mesmo tempo que o CBD exerce os seus efeitos farmacológicos (Franco *et al.*, 2017; Martínez *et al.*, 2020). O CBD não afeta as funções cognitivas, nem motoras, apresentando função antioxidante, anticonvulsivante, analgésica, imunomoduladora e antiepiléptica (Martínez *et al.*, 2020). Além disso, o CBD tem a capacidade de induzir respostas fisiológicas ao nível dos recetores  $5-HT_{1A}$ , através da modulação da transmissão serotoninérgica, apresentando propriedades ansiolíticas e antidepressivas (García-Gutiérrez *et al.*, 2020).

Importa referir que o CBD inibe a captação e hidrólise da AEA, mediada pela enzima FAAH, contribuindo para uma maior ação destas moléculas endógenas nos recetores canabinoides, sendo o mecanismo responsável pelos seus efeitos antipsicóticos (Junior *et al.*, 2017).

A utilização cada vez mais comum do CBD no tratamento da epilepsia pode ser entendida visto que este atua ao nível dos recetores GPR55 e TRPV1 na modulação do  $Ca^{2+}$  intracelular, bem como na modulação da sinalização mediada pela adenosina, que se traduzem numa redução dos níveis de hiperexcitabilidade (Alves *et al.*, 2020; Farrelly *et al.*, 2021).

## 2.5. Uso medicinal da canábis em Portugal

### 2.5.1. Enquadramento legal

A nível nacional, a canábis, bem como as substâncias e preparações à base da planta da canábis, são classificadas como substâncias controladas e encontram-se abrangidas pelo

Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Este diploma teve por objetivo implementar por um lado, a nível nacional, um regime jurídico específico de controlo das substâncias estupefacientes e psicotrópicas e por outro, e alinhado com o que se passa a nível europeu, controlar o uso medicinal da canábis e proibir o uso recreativo da mesma (DRE, 1993).

Recentemente, 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.

Para efeitos da referida lei, entende-se por «medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis», as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, o óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábis. A sua regulamentação e autorização ficam a cargo do INFARMED, como definido no artigo 2º (DRE, 2018).

Importa salientar que o disposto no nº 3 do artigo 5º da presente lei notifica a efetivação da prescrição de canábis como terapêutica alternativa, o que significa que apenas deverá ser considerada quando os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não surtirem os efeitos esperados ou estiverem a provocar efeitos adversos considerados graves, e apenas para as indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED, como disposto no nº 3 do artigo 9º. Não menos importante, o disposto no nº 1 do artigo 6º notifica que apenas pode ser permitido a dispensa de medicamentos, substâncias e preparações à base da planta de canábis mediante apresentação da prescrição médica, acompanhado da identificação do adquirente (DRE, 2018).

O Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, veio regulamentar o disposto na Lei n.º 33/2018, definindo e enquadrando as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda e entrega de medicamentos, bem como a colocação no mercado dos medicamentos e das preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais (DRE, 2019a).

Para efeitos do referido Decreto-Lei entende-se por «medicamento à base da planta da canábis», o medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábis; (ii) uma ou mais preparações à base da planta da canábis; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábis, em associação com uma ou mais preparações à base da planta da canábis. Por sua vez, as «preparações à base da planta da canábis», são obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da canábis a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como substâncias derivadas da planta da canábis pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados. Adicionalmente, as «substâncias à base da planta da canábis», correspondem à planta da canábis, ou partes desta, quer se encontrem inteiras, fragmentadas ou cortadas, bem como exsudados não sujeitos a tratamento específico, ou outras substâncias definidas através de parte da planta da canábis utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade e o autor (DRE, 2019a).

O capítulo III do presente Decreto-Lei define as regras para a introdução e colocação no mercado, sendo que a introdução no mercado de medicamentos à base da planta da canábis para fins medicinais está sujeita a uma autorização de introdução no mercado (AIM), prevista e regulada no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Por outro lado, as preparações ou substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais estão sujeitas a uma autorização de colocação no mercado (ACM) (DRE, 2019a).

Para o cumprimento do disposto na Lei n.º 33/2018, o INFARMED, I.P., definiu através da Deliberação n.º 11/CD/2019 as indicações terapêuticas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis, que serão abordadas no tópico seguinte.

Importa ainda referir a Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro, que veio regular o regime de preços das preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais (DRE, 2019b). Mais recentemente, a Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril, definiu os requisitos e procedimentos relativos à concessão de autorizações para o exercício de atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, transporte, circulação, importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis (DRE, 2021b).

### 2.5.2. Indicações terapêuticas

De acordo com a aprovação da designação de “canábis medicinal” imposta pela Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, existem dois meios distintos para a utilização da canábis em Portugal: i) recorrendo a um medicamento com conteúdo padronizado do(s) constituinte(s) ativo(s) canabinoide(s) (à semelhança de qualquer preparação farmacêutica), detentores de uma AIM, sendo que, para isso, a avaliação do risco/benefício deva ser positiva; ii) a planta pode ser produzida e processada tendo em consideração uma(s) preparação(ões) à base da planta, sob condições controladas, com níveis estáveis de  $\Delta^9$ -THC e CBD (Fonseca *et al.*, 2019).

Em Portugal, são 7 as indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para uso humano e constantes em anexo da Deliberação nº11/CD/2019, que incluem:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- Náuseas e vômitos resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada do vírus da imunodeficiência humana, do inglês, *human immunodeficiency virus* (HIV) e medicação para hepatite C;
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA);
- Dor crónica, associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster;
- Síndrome de Gilles de la Tourette;
- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- Glaucoma resistente à terapêutica.

Importa aqui referir que os canabinoides são recomendados como terapêutica de segunda linha, sendo que o recurso a estes produtos depende sempre de uma avaliação prévia. A sua utilização cinge-se a situações cujos tratamentos convencionais não

surtiram os efeitos desejados ou provocaram efeitos adversos significativos, minimizando a exposição dos doentes a riscos desnecessários (Infarmed, 2021a).

### 2.5.3. Produtos à base de canábis para fins medicinais

A *Food and Drug Administration* (FDA), autoridade reguladora do medicamento dos Estados Unidos, aprovou a comercialização de fármacos à base de canabinoides como o CBD (Epidiolex®), associação de  $\Delta^9$ -THC+CBD (Sativex®),  $\Delta^9$ -THC e seus análogos sintéticos como a nabilona (Cesamet®) e o dronabinol (Marinol® e Syndros®) (Fernández-Ruiz *et al.*, 2020).

A Tabela 2 apresenta as formulações à base da planta da canábis e canabinoides para fins medicinais, as respetivas indicações terapêuticas, a dosagem e o estado atual da sua comercialização em Portugal.

Podemos constatar nessa tabela que os únicos produtos à base da planta da canábis atualmente comercializados em Portugal são o medicamento Sativex® e a substância “Tilray Flor Seca THC 18”.

O Sativex® foi aprovado a 19 de junho de 2012 pelo INFARMED (Infarmed, 2022a) e é composto por nabiximois (termo atribuído a um extrato derivado da canábis que apresenta na sua composição uma quantidade equitativa de  $\Delta^9$ -THC e de CBD) (Spanagel *et al.*, 2021). É uma solução para pulverização bucal constituída por dois extratos de *Cannabis sativa* L. (folha e flor de canábis), sendo que cada pulverização (o correspondente a 100  $\mu$ L de solução) contém 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD. Está indicado para a melhoria dos sintomas no tratamento de doentes adultos com espasticidade moderada a grave associada a esclerose múltipla, em casos refratários às terapias convencionais (Infarmed, 2022a).

A utilização do Sativex® deve ser efetuada em concomitância com a medicação antiespástica profilática do doente (Infarmed, 2022a).

A Tilray Flor Seca THC 18 é uma substância à base da planta da canábis medicinal que foi aprovada pelo INFARMED a 27 de janeiro de 2021. Este produto consiste em flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa* L. contendo 18% de  $\Delta^9$ -THC e menos de 1% de CBD, para administração por vaporização. Dado o seu teor em  $\Delta^9$ -THC, encontra-se

indicado para o tratamento da dor crónica (como por exemplo dores neuropáticas, nevralgias, associadas a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, ou ainda em situações após infeção com herpes zoster), síndrome de Gilles de la Tourette, espasticidade muscular associada a lesões da espinal medula ou à esclerose múltipla (Infarmed, 2021c).

Importa ainda referir que o Epidiolex®, apesar de ter sido aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) a 19 de setembro de 2019 e constar no registo do INFARMED, não é comercializado em Portugal (Infarmed, 2019b).

**Tabela 2.** Formulações de canábis/canabinoides para fins medicinais e estado de comercialização em Portugal (adaptado de Silva *et al.*, 2015; Informed, 2019b; Informed, 2021a e Informed, 2022).

Produto farmacêutico	Canabinoides ativos	Dosagem	Forma farmacêutica	Indicações terapêuticas	Estado atual de comercialização
<b>Fitocannabinoides</b>					
Sativex®	$\Delta^9$ -THC e CBD	Cada pulverização única de 100 $\mu$ L contém: 2,7 mg de $\Delta^9$ -THC e 2,5 mg de CBD	Solução para pulverização bucal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espasticidade moderada a grave, associada à esclerose múltipla, em doentes que não respondem adequadamente a outro tipo de terapêutica antiespástica (casos refratários às terapias convencionais)</li> </ul>	Aprovado a 19/06/2012 pelo Informed e comercializado
Tilray Flor Seca THC 18	$\Delta^9$ -THC e CBD	18% de $\Delta^9$ -THC e menos de 1% de CBD	Substância de origem vegetal para inalação por vaporização	<p>Utilizar em adultos com idade <math>\geq</math> 25 anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas e vômitos (resultantes, por exemplo, de quimioterapia e radioterapia);</li> <li>• Estimulação do apetite em cuidados paliativos;</li> <li>• Glaucoma resistente à terapêutica;</li> <li>• Tratamento da dor crónica (associada a doenças oncológicas ou a doenças do sistema nervoso);</li> <li>• Síndrome de Gilles de la Tourette;</li> <li>• Espasticidade muscular associada à esclerose múltipla</li> </ul>	Aprovado a 27/01/2021 pelo Informed e comercializado
Epidiolex®	CBD	Cada mL de solução oral contém 100 mg de CBD	Solução oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em associação com clobazam, para doentes a partir dos 2 anos;</li> <li>• Convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa para doentes a partir dos 2 anos.</li> </ul>	Aprovado a 19/09/2019 pela EMA e não comercializado

Canábis medicinal: efeitos adversos e interações medicamentosas

Produto farmacêutico	Canabinoides ativos	Dosagem	Forma farmacêutica	Indicações terapêuticas	Estado atual de comercialização
<b>Canabinoides sintéticos</b>					
Acomplia®	Rimonabante	20 mg	Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do apetite para o tratamento da obesidade / excesso de peso e com fatores de risco associado(s), tais como diabetes tipo 2 ou dislipidemia.</li> </ul>	Revogado em 2009
Syndros®	Dronabinol	5 mg/mL	Solução oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemético (associada ao tratamento de quimioterapia);</li> <li>• Estimulação do apetite em quadros clínicos de anorexia associada a pacientes com SIDA.</li> </ul>	Não comercializado
Marinol®	Dronabinol	2,5 mg 5 mg 10 mg	Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemético (associada ao tratamento de quimioterapia);</li> <li>• Estimulação do apetite em quadros clínicos de anorexia associada a pacientes com SIDA.</li> </ul>	Revogado em 2005
Cesamet®	Nabilona	0,25 mg 0,5 mg 1 mg	Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemético (associada ao tratamento de quimioterapia).</li> </ul>	Não comercializado

Abreviaturas: CBD: canabidiol; EMA: Agência Europeia do Medicamento; SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

## 2.6. Segurança da canábis medicinal

### 2.6.1. Grupos de risco e contraindicações

Os grupos com maior probabilidade de desenvolverem complicações associadas ao uso de canábis medicinal são as grávidas, as crianças e adolescentes, e os idosos.

A lipofilia do  $\Delta^9$ -THC permite-lhe atravessar a barreira placentária, causando um impacto negativo no feto e condicionando a homeostasia do sistema endocanabinoide ao nível do desenvolvimento placentário (Maia *et al.*, 2019). O elevado risco da restrição do crescimento uterino, bem como a prematuridade e baixo peso dos recém-nascidos fazem com que a canábis esteja contraindicada na gravidez (Maia *et al.*, 2019).

As concentrações de  $\Delta^9$ -THC no sangue fetal e no sangue materno são semelhantes, ainda que ligeiramente inferiores no caso do feto. Após a administração por via oral e por via intravenosa ou inalatória, as concentrações plasmáticas fetais de  $\Delta^9$ -THC representam um décimo e um terço, respetivamente, da concentração plasmática materna. Por essa razão, a administração oral parece ter menos impacto sobre o feto, comparativamente com a administração inalatória (Thompson *et al.*, 2019).

Importa também referir que o  $\Delta^9$ -THC é excretado no leite materno e pode ser detetado até 6 dias após o consumo em concentrações superiores às plasmáticas (Monfort *et al.*, 2022), o que constitui uma séria preocupação quanto à sua toxicidade no desenvolvimento cerebral do recém-nascido (Lucas *et al.*, 2018a). A biodisponibilidade de  $\Delta^9$ -THC nos recém-nascidos tem tendência a ser maior comparativamente aos adultos devido à imaturidade dos sistemas enzimáticos. Além disso, é possível que a quantidade de  $\Delta^9$ -THC absorvida pelos recém-nascidos seja eliminada mais lentamente devido a uma menor expressão do CYP450 durante os primeiros meses de vida (Monfort *et al.*, 2022).

A fase da adolescência representa uma etapa crítica no que diz respeito ao desenvolvimento hormonal, neuronal e psicossocial, o que implica que a exposição precoce à canábis tem impacto negativo ao nível do sistema endocanabinoide, que também se encontra em pleno processo de maturação e é responsável pela proliferação e migração neuronal e sinaptogénese (Hurd *et al.*, 2019; Schirmer *et al.*, 2021). Aliado a isso, a facilidade de aquisição de produtos à base de canábis por parte de crianças e

jovens faz com que representem a faixa etária de maior risco para a exposição a produtos à base da mesma (Dharmapuri *et al.*, 2020).

Nas crianças, a utilização da canábis pode originar, a longo prazo limitação das funções neurológicas, perda de controlo dos impulsos, quadros de autismo (Sharapova *et al.*, 2018; Corsi *et al.*, 2020; Paul *et al.*, 2021; Sajdeya *et al.*, 2021), défice de atenção, perdas de memória e hiperatividade, que se podem traduzir em dificuldade de aprendizagem (Schirmer *et al.*, 2021). Quanto mais precoce for o consumo, maiores as probabilidades de desenvolvimento de dependência e alterações comportamentais (Carbonário, 2018; Shanahan *et al.*, 2021).

Por outro lado, a população geriátrica também representa um grupo de risco no que diz respeito à utilização da planta de canábis, devido à polimedicação e à tendência para sofrerem de patologias que representam um potencial para a utilização de canábis medicinal no seu tratamento (como por exemplo a dor), o que torna esta faixa etária igualmente suscetível a possíveis efeitos adversos provocados pela terapêutica canabinoide (Beedham *et al.*, 2020).

O processo de envelhecimento acarreta alterações fisiológicas como a diminuição do metabolismo hepático e da função renal, responsáveis pela transformação de substâncias lipófilas (como o  $\Delta^9$ -THC e o CBD) e pela formação de metabolitos hidrófilos. Estas alterações interferem na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, tornando os idosos num grupo vulnerável aos efeitos adversos dos mesmos (Araujo *et al.*, 2019), que incluem tonturas, desorientação e alucinações (Beedham *et al.*, 2020).

Além destes grupos de risco, existem algumas contraindicações específicas às formulações de medicamentos e substâncias à base da planta de canábis disponíveis no mercado, e que são apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3.** Contraindicações e precauções associadas ao Sativex®, Tilray Flor Seca THC 18 e Epidiolex® (Infarmed, 2019b; Infarmed, 2021b; Infarmed, 2022a).

Sativex®	Tilray Flor Seca THC 18	Epidiolex®
<b>Contraindicações</b>		
Hipersensibilidade aos canabinoides ou a algum dos excipientes		
Menores de 18 anos de idade (potenciais efeitos adversos no desenvolvimento cerebral)		Menores de 2 anos de idade (falta de estudos)
Planeamento da gravidez (apesar de não existir efeitos observados na fertilidade no ser humano, ficou demonstrado em animais que os canabinoides interferem no processo de espermatogénese)		
Gravidez (existem evidências que a exposição à canábis nos recém-nascidos conduzem a perda de peso e problemas no seu desenvolvimento a longo prazo)		
Amamentação (níveis consideráveis de canabinoides no leite materno e potenciais efeitos adversos no desenvolvimento dos lactentes)		Doentes com transaminases elevadas (3 vezes superior ao LSN)
Esquizofrenia e outras doenças psicóticas, bem como histórico familiar	Transtorno de personalidade e/ou ansiedade grave	
	Psicose	
	Doenças cardiovasculares não controladas ou doença pulmonar grave	Doentes com bilirrubina elevada (2 vezes superior ao LSN)
	Doenças graves hepáticas e/ou renais	
<b>Precauções</b>		
Antecedentes de perturbação grave de personalidade, doenças cardiovasculares preexistentes compreendendo hipertensão controlada, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca severa	Doença cardiovascular preexistente, dispneia, insuficiência hepática ou renal	Monitorização dos níveis séricos de transaminases e de bilirrubina 1 a 6 meses após o início do tratamento
	Ajuste de doses mais elevadas tendo em conta o impacto do $\Delta^9$ -THC no sistema nervoso central	Sonolência, sedação, comportamentos suicidas e perda de peso

Abreviaturas: LSN: limite superior normal.

## 2.6.2. Efeitos adversos dos canabinoides

A preocupação com os efeitos adversos dos canabinoides recai primordialmente sobre o  $\Delta^9$ -THC e canabinoides sintéticos agonistas dos recetores CB<sub>1</sub>, embora o CBD também apresente efeitos adversos, sendo os mais comuns a elevação das transaminases, sedação, sonolência, letargia, diminuição do apetite e distúrbios do sono (Brown *et al.*, 2019b; Franco *et al.*, 2019). Além disso, o CBD pode até reduzir a incidência de efeitos adversos associados ao  $\Delta^9$ -THC em produtos de canábis recreativos ou medicinais, embora as conclusões variem entre os estudos (Niesink *et al.*, 2013; Arkell *et al.*, 2019; Freeman *et al.*, 2019).

O  $\Delta^9$ -THC, por ser o principal constituinte psicoativo da canábis, possui um maior potencial para reações adversas e interações medicamentosas. Os efeitos adversos mais comuns incluem distúrbios psiquiátricos e neurológicos, perturbações cognitivas e distúrbios cardíacos (Brown *et al.*, 2021). Os efeitos eufóricos e dissociativos do  $\Delta^9$ -THC constituem as principais causas para a descontinuação do tratamento. No estudo clínico realizado por Whiting *et al.* (2015), observou-se que a tontura, euforia, desorientação, sonolência e confusão foram 3 a 5 vezes mais frequentes com produtos contendo  $\Delta^9$ -THC, em comparação com o placebo. O  $\Delta^9$ -THC e outros agonistas dos recetores CB<sub>1</sub> foram igualmente associados a exacerbações de mania, depressão e esquizofrenia (Whiting *et al.*, 2015; Cuttler *et al.*, 2018).

Os efeitos do  $\Delta^9$ -THC na cognição são normalmente considerados responsáveis pelo alívio da dor, que é a principal razão para o uso medicinal de canabinoides (Brown *et al.*, 2021). No entanto, o uso de  $\Delta^9$ -THC está também associado a défice de memória a longo prazo (Green *et al.*, 2003; Wadsworth *et al.*, 2006). Uma condição menos comum e subdiagnosticada é a síndrome de hiperemese canabinoide, caracterizada por náuseas e vômitos intratáveis resultantes do uso crónico de produtos com alto teor de  $\Delta^9$ -THC (Sun *et al.*, 2013).

Tal como referido, o CBD quando coadministrado com o  $\Delta^9$ -THC pode diminuir os efeitos adversos cognitivos e neuropsiquiátricos atribuídos a este último, embora a heterogeneidade da razão CBD: $\Delta^9$ -THC nos estudos leva a evidências limitadas em relação à padronização (Freeman *et al.*, 2019; Colizzi *et al.*, 2020; Zeyl *et al.*, 2020).

Os efeitos colaterais cardiovasculares também são uma preocupação crescente em pacientes que usam canábis e canabinoides (Page *et al.*, 2020), podendo ocorrer quer em indivíduos saudáveis, quer nos que apresentam uma condição cardiovascular preexistente. Os estudos epidemiológicos associaram o uso de canábis ao enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (DeFilippis *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2022; GWPharma, 2022), bem como ao desenvolvimento de taquicardia, bradicardia e hipotensão (DeFilippis *et al.*, 2020; GWPharma, 2022).

Importa ainda referir que caso se verifique uma reação adversa à canábis para fins medicinais, deve-se proceder à devida notificação (Infarmed, 2020). A canabinovigilância baseia-se no registo e monitorização da segurança de preparações e substâncias à base da planta de canábis registadas no INFARMED e sujeitas a receita médica, excluindo medicamentos (Sativex® e Epidiolex®), tendo como finalidade a identificação de reações adversas desconhecidas e a implementação de medidas que permitam diminuir a sua incidência.

#### 2.6.2.1. Efeitos adversos associados ao CBD

##### 2.6.2.1.1. Perda de peso

A perda de peso deriva da usual falta de apetite e de episódios frequentes de diarreia para doses de Epidiolex® compreendidas entre 10 a 20 mg/Kg/dia (Brown *et al.*, 2019b). Uma revisão sistemática conduzida por Millar *et al.* (2020), baseada em ensaios clínicos randomizados com recurso à administração de CBD sob a forma de solução oral, cápsulas ou solução para pulverização oral, demonstrou uma predisposição para aparecimento de efeitos adversos para uma dose média de CBD de 14 mg/Kg/dia, quando comparada a uma dose de 5 mg/Kg/dia, para a qual não foram observados quaisquer efeitos adversos. Entre os efeitos adversos mais comuns observados nestes ensaios incluíam-se diarreia e perda de apetite (Millar *et al.*, 2020).

##### 2.6.2.1.2. Sedação, sonolência, fadiga e letargia

Os efeitos adversos mais comuns associados ao CBD incluem sedação, sonolência, fadiga e letargia (Huestis *et al.*, 2019). Um ensaio clínico conduzido por Hussain *et al.* (2015) incluiu 117 pais de crianças com epilepsia não controlada, que administraram preparações de CBD aos seus filhos cuja dose média foi 4,3 mg/Kg/dia durante cerca de

7 meses, sendo que 59% das crianças evidenciaram sintomas de sedação, sonolência, fadiga e letargia (Hussain *et al.*, 2015).

Outro estudo semelhante elaborado por Tzadok *et al.* (2016) avaliou 74 crianças com convulsões, com idades compreendidas entre os 1 e os 18 anos, administradas com doses orais de CBD de 1 a 20 mg/Kg/dia durante um período médio de 6 meses. Os efeitos adversos referidos anteriormente foram identificados em 47% dessas crianças (Tzadok *et al.*, 2016).

#### 2.6.2.1.3. Níveis elevados de transaminases e lesão hepática

Um ensaio clínico realizado por Watkins *et al.* (2021) teve por objetivo averiguar o impacto da administração oral contínua de CBD ao nível das transaminases, por um período de 3 a 4 semanas com doses crescentes de CBD até atingir uma dose de manutenção de 1500 mg/dia de CBD (Epidyolex®). Para o efeito, foram recrutados 16 adultos saudáveis, dos quais 7 participantes (44%) evidenciaram níveis de alanina aminotransferase (ALT) superiores ao limite superior normal (LSN), sendo que em 5 destes participantes (31%) o aumento foi cinco vezes superior (Watkins *et al.*, 2021).

Um outro ensaio clínico randomizado elaborado por Miller *et al.* (2020) consistiu na avaliação da segurança das formulações de CBD para o tratamento adjuvante de convulsões em doentes com síndrome de Dravet. O ensaio incluiu 199 pacientes (dos quais 104 do sexo feminino) com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos, submetidos a uma solução oral de Epidyolex® em doses de 10 e 20 mg/Kg/dia por um período de 4 semanas, dos quais 67 pacientes receberam 10 mg/Kg de Epidyolex® (grupo CBD10), 67 pacientes receberam 20 mg/Kg de Epidyolex® (grupo CBD20), e 65 pacientes receberam placebo. Os resultados demonstraram níveis de transaminases elevados (três vezes superior ao LSN) em 3 pacientes do grupo CBD10 e 13 pacientes do grupo CBD20, sendo que em ambos os casos todos os pacientes afetados foram administrados concomitantemente com valproato de sódio. Apesar da redução da frequência de convulsões, é possível concluir que a administração de CBD com outros fármacos é mais segura em dosagens de 10 mg/Kg/dia. A administração de doses de CBD superiores a 10 mg/Kg/dia devem ser alvo de monitorização e avaliação dos parâmetros de eficácia e segurança (Miller *et al.*, 2020).

A elevação de transaminases representa a principal causa da descontinuação de medicamentos à base de CBD (Brown *et al.*, 2019b), que se traduz numa expressão tanto maior quanto maior for a dose (Lakhani *et al.*, 2023). Deve-se ter especial atenção à coadministração de CBD com fármacos com potencial para provocar lesões hepáticas, como os antiepilépticos, os antipsicóticos, o paracetamol, alguns antibióticos como a amoxicilina e a nitrofurantoína, antifúngicos e o verapamilo. Indivíduos com pré-existência de patologias hepáticas, tais como hepatites ou cirrose, também devem ser tidos em consideração (Brown *et al.*, 2019b).

#### 2.6.2.1.4. Insónia e distúrbios do sono

Um ensaio clínico realizado por Maddison *et al.* (2022) incluiu 15 participantes com histórico de dificuldades em adormecer, os quais foram submetidos a 3 doses individuais de 40, 80 e 160 mg de CBD, em comparação com o placebo e com 5 mg de nitrazepam como grupo controlo. A administração foi efetuada 30 minutos antes de dormir, por um período de 5 noites consecutivas. Os resultados demonstraram que apenas os indivíduos submetidos à dose de 160 mg de CBD apresentaram um aumento da duração do sono, comparativamente aos indivíduos administrados com 40 e 80 mg de CBD, aos quais não se verificou nenhuma melhoria na qualidade do sono (Maddison *et al.*, 2022). Assim sendo, assume-se que existe uma relação inversamente proporcional entre a dose administrada de CBD e os efeitos adversos como insónias e interrupções do sono (Ranum *et al.*, 2023), não sabendo ao certo se está associada a afinidade do CBD para os seus recetores. Estes efeitos adversos estão também associados a outros medicamentos incluindo antidepressivos tricíclicos, agonistas dopaminérgicos, antiepilépticos, esteroides, diuréticos e bloqueadores  $\beta$ . Os pacientes que estejam a utilizar terapia à base de CBD devem considerar um reajuste da dosagem e do intervalo entre doses, ou recorrer a outro tipo de medicamentos. Não é recomendado o recurso a farmacoterapia à base de hipnóticos e sedativos devido ao potencial risco de sedação excessiva mencionada anteriormente, bem como o recurso a medicamentos para tratar a ansiedade e alterações de humor associados a distúrbios do sono, devido ao risco de potenciação ou sinergismo dos efeitos adversos (Brown *et al.*, 2019b).

#### 2.6.2.1.5. Hipotensão

Um ensaio clínico randomizado realizado por Kumric *et al.* (2023) teve por objetivo avaliar o impacto do CBD na pressão arterial através da medição dos valores séricos de catestatina, um péptido neuroendócrino derivado da cromogranina A envolvido na regulação da pressão arterial, funcionando como um preditor de hipertensão primária. O ensaio teve a duração de cinco semanas tendo sido selecionados 54 pacientes (33 do sexo masculino e 21 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos, cujo principal critério de inclusão foi a apresentação de valores de hipertensão (140-159 mmHg de pressão sistólica e 90-99 mmHg de pressão diastólica). Os critérios de exclusão incluíram fumadores/consumidores de produtos à base de canábis, formas secundárias de hipertensão e indivíduos com outro tipo de patologias associadas. Metade dos participantes recebeu doses de CBD de 225-300 mg durante as primeiras duas semanas e meia, e 375-450 mg no tempo restante, sendo que as doses administradas dependeram do sexo e peso dos participantes. A outra metade dos participantes recebeu placebo em cápsulas, preenchidas com um substrato orgânico pulverizado, sem vestígios de CBD. Os resultados demonstraram uma redução da concentração sérica de catestatina (13,50 vs. 9,65 ng/mL) no grupo administrado com CBD após 5 semanas, em contraste com o grupo placebo onde essa variação não se verificou (16,11 vs. 14,31 ng/mL), o que significa que o CBD produz efeitos hemodinâmicos significativos (Kumric *et al.*, 2023).

De referir ainda que o impacto do CBD na redução da pressão arterial é mais notório particularmente em idosos que estejam a fazer tratamento com antihipertensores (como bloqueadores  $\beta$ , diuréticos e agonistas  $\alpha$ ) ou outro tipo de medicação que induza hipotensão (como a levodopa, nitratos e antidepressivos tricíclicos) (FDA, 2018).

#### 2.6.2.2. Efeitos adversos associados ao $\Delta^9$ -THC

##### 2.6.2.2.1. Psicose e esquizofrenia

Newman-Taylor e seus colaboradores (2021) conduziram um ensaio clínico randomizado com o intuito de examinar a fusão cognitiva (fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de psicose) durante uma intoxicação aguda por  $\Delta^9$ -THC. Foram selecionados um total de 20 participantes (10 do sexo feminino), com idades entre os 19

e os 35 anos, dos quais 15 participantes foram submetidos a uma administração oral de 15 mg de  $\Delta^9$ -THC e 5 participantes administrados com placebo. As concentrações plasmáticas de  $\Delta^9$ -THC e dos seus metabolitos, averiguados 150 minutos após a administração, sugerem que a fusão cognitiva está associada ao aumento das experiências psicóticas durante uma intoxicação por  $\Delta^9$ -THC (Newman-Taylor *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática elaborada por Patel *et al.* (2020) englobou 12 estudos com o objetivo de avaliar a correlação entre o uso de canábis (particularmente do  $\Delta^9$ -THC) e o desenvolvimento de psicose/esquizofrenia. Os estudos conduzidos por Kelley *et al.* (2016) e Marconi *et al.* (2016) verificaram uma relação dose-resposta duas e quatro vezes superior entre o consumo de canábis e o aparecimento de psicose, em utilizadores que recorrem à canábis ocasionalmente e com frequência, respetivamente (Kelley *et al.*, 2016; Marconi *et al.*, 2016). Os resultados demonstraram que o  $\Delta^9$ -THC tem a capacidade de agravar os estados de psicose e esquizofrenia, assim como é responsável por maiores recaídas e hospitalizações (Patel *et al.*, 2020b).

No que diz respeito à esquizofrenia, o  $\Delta^9$ -THC interfere com a ação dos recetores canabinoides cerebrais afetados pela doença referida, com a maturação do córtex cerebral e com os mecanismos de dependência (Aas *et al.*, 2018; Vaucher *et al.*, 2018).

#### 2.6.2.2.2. Depressão e comportamentos suicidas

Uma revisão sistemática conduzida por Gobbi *et al.* (2019) pretendeu avaliar a associação entre o consumo de canábis em indivíduos com idade inferior a 18 anos e o aparecimento de sintomas de depressão e comportamentos suicidas na idade adulta (entre os 18 e os 32 anos). No total foram incluídos 11 artigos e um número total de 23.317 participantes, entre os quais indivíduos não consumidores de canábis, consumidores regulares de canábis durante o último ano e consumidores durante os últimos 6 meses. Os resultados demonstraram existir uma correlação bastante acentuada entre o uso de canábis e o desenvolvimento de depressão e comportamento suicida, mesmo em indivíduos que estejam em abstinência (Gobbi *et al.*, 2019).

### 2.6.2.2.3. Efeitos cardiovasculares

A utilização de canábis medicinal, nomeadamente de  $\Delta^9$ -THC, está associada a um risco aumentado de hospitalização por eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda (Zongo *et al.*, 2021). Este risco acredita-se estar associado a diferentes mecanismos como a vasoconstrição cerebral reversível, aumento de proteínas pró-coagulantes, arritmia e isquemia (Jouanjus *et al.*, 2017; Richards *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática elaborada por (Jouanjus *et al.*, 2017), envolvendo 81 casos reportados, 29 estudos observacionais, 3 ensaios clínicos e 2 estudos experimentais, teve por base examinar o risco cardiovascular associado a produtos à base de canábis. Ao todo foram selecionados 116 indivíduos (95 do sexo masculino e 21 do sexo feminino), com média de idades de 31 anos, sendo que a grande maioria já tinha apresentado episódios de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Os valores de frequência cardíaca foram disponibilizados em cerca de 40 indivíduos, dos quais 19 apresentavam ritmo cardíaco normal, 18 indivíduos evidenciavam taquicardia e outros 3 apresentavam bradicardia. Os resultados demonstraram que o  $\Delta^9$ -THC aumentou a frequência cardíaca dos pacientes relativamente ao placebo. O mesmo estudo concluiu que o  $\Delta^9$ -THC pode induzir coagulopatias, dependentes da dose (Jouanjus *et al.*, 2017).

O  $\Delta^9$ -THC tem sido associado ao aumento do ritmo sinusal, diminuição do desempenho cardíaco, diminuição da resistência vascular sistémica e à capacidade de afetar negativamente o fornecimento de oxigénio no miocárdio (Latif *et al.*, 2020).

Não menos importante, outros estudos fizeram uma ligação entre a canábis e a formação de trombos, conduzindo a enfarte do miocárdio em jovens adultos (Pacher *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2020a). O efeito coagulante da canábis está associado à presença de recetores  $CB_1$  e  $CB_2$  nos trombócitos, assim como ao aumento da expressão da selectina-P e das glicoproteínas IIa e IIb após exposição ao  $\Delta^9$ -THC. A ativação dos recetores  $CB_1$  promove uma disfunção endotelial que constitui um fator determinante para o desenvolvimento de aterosclerose (Latif *et al.*, 2020).

#### 2.6.2.2.4. Efeitos gastrointestinais

O uso crónico de canábis medicinal tem o potencial de interromper a homeostasia no trato gastrointestinal, uma vez que o  $\Delta^9$ -THC pode inibir a motilidade gastrointestinal via ativação dos recetores CB<sub>1</sub>. Apesar da ação antiemética dos canabinoides, o uso prolongado de  $\Delta^9$ -THC pode originar a síndrome de hiperemese canabinoide, caracterizada por uma condição rara associada a episódios de náuseas e vômitos de forma repetitiva (Sałaga *et al.*, 2017).

Um estudo conduzido por Venkatesan *et al.* (2019) pretendeu determinar o impacto do uso da canábis (particularmente de  $\Delta^9$ -THC) na síndrome de hiperemese canabinoide, com base em casos reportados. Para o efeito, foram analisados 271 pacientes com o referido quadro clínico (dos quais 186 eram do sexo masculino), com idades compreendidas entre os 23 e os 38 anos. Os dados obtidos mostraram que 68% dos participantes com síndrome de hiperemese canabinoide utiliza canábis diariamente, e aproximadamente 16% dos participantes recorre à canábis semanalmente. Além disso, na maioria dos casos o uso frequente de canábis antecede o desenvolvimento da síndrome de hiperemese canabinoide, uma vez que a maioria dos pacientes relatou a utilização de canábis diariamente por mais de um ano (Venkatesan *et al.*, 2019).

#### 2.6.2.2.5. Perda de memória a longo prazo

A exposição ao  $\Delta^9$ -THC na adolescência induz défice de memória a longo prazo e comportamentos de ansiedade concomitante com diferentes anomalias neuronais nas regiões do hipocampo. Estes efeitos parecem estar associados à desregulação da sinalização glutamatérgica no hipocampo induzida pelo  $\Delta^9$ -THC (Felice *et al.*, 2023).

Os efeitos acima descritos foram comprovados pelo ensaio clínico elaborado por Murray *et al.* (2022), que teve por objetivo analisar o impacto do  $\Delta^9$ -THC na atividade cerebral quando administrado em doses moderadas ou elevadas. Para o efeito foram selecionados 24 participantes (12 do sexo masculino e 12 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos. Os participantes acima referidos experimentaram canábis entre 1 a 20 vezes em toda a sua vida, encontrando-se num período de abstinência há pelo menos 30 dias. O estudo consistiu em 3 sessões de 5 horas, com um intervalo de 7 dias entre as sessões, onde foram administradas cápsulas

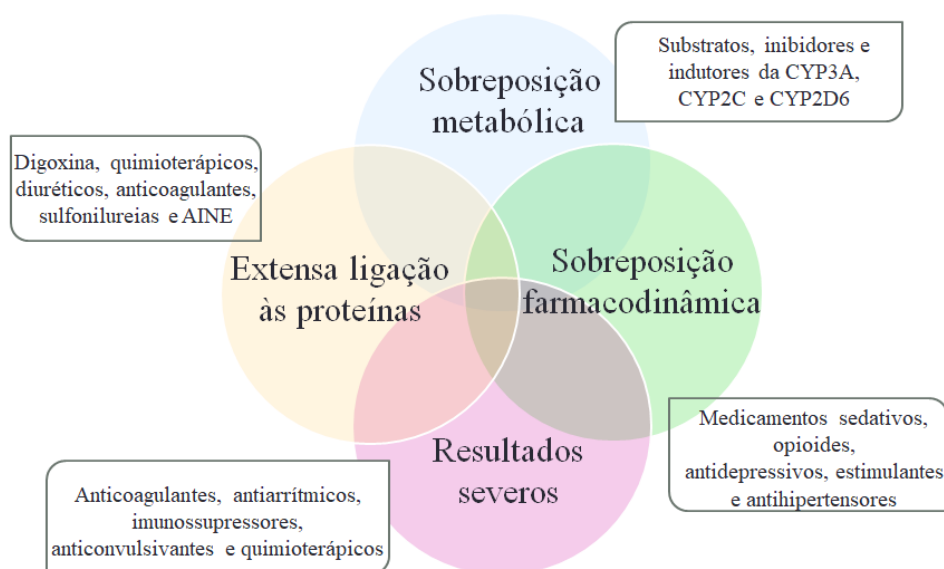
orais contendo 7,5 mg e 15 mg de  $\Delta^9$ -THC, que correspondem a um quarto e a metade, respectivamente, da dosagem encontrada num cigarro de canábis. Outro grupo recebeu apenas o placebo (cápsulas contendo apenas dextrose). Os resultados demonstraram uma alteração dos processos neurofisiológicos em ambas as doses de  $\Delta^9$ -THC comparativamente ao placebo, que se traduzem numa redução da capacidade de memória (Murray *et al.*, 2022).

## 2.7. Interações medicamentosas

O recurso cada vez mais frequente ao CBD e  $\Delta^9$ -THC (isolados e em associação) como terapia complementar aos tratamentos convencionais levanta a preocupação em relação às potenciais interações medicamentosas (Vazquez *et al.*, 2021). Vários estudos demonstraram que estes fitocanabinoides não são apenas substratos, mas também atuam como inibidores das enzimas do citocromo P450, o que predispõe a interações com outros medicamentos, principalmente aqueles que são metabolizados pelas isoenzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e carboxilesterase 1 (CES1). Também os fármacos que se ligam extensivamente às proteínas plasmáticas (como a varfarina), e que têm índices terapêuticos estreitos (como os anticoagulantes e imunossupressores) devem ser cuidadosamente monitorizados quando utilizados concomitantemente com o THC ou com o CBD. Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que o CBD e o THC interagem com os transportadores de efluxo da família *ATP binding cassette* (ABC), nomeadamente a glicoproteína P (P-gp) e a proteína de resistência ao cancro da mama (Bcrp) (Spiro *et al.*, 2012; Feinshtein *et al.*, 2013) e, portanto, podem afetar a farmacocinética de muitos medicamentos que são substratos desses transportadores (Vazquez *et al.*, 2021).

As interações medicamentosas associadas ao  $\Delta^9$ -THC e CBD têm implicações diretas em vários efeitos adversos, sendo que essas interações são avaliadas de acordo com determinadas categorias, como ilustrado na figura seguinte, nomeadamente interações metabólicas, ligação às proteínas plasmáticas, sobreposição farmacodinâmica e severidade de resultados (Brown, 2020). Com base nestas categorias podem ser desenvolvidas estratégias para evitar interações medicamentosas graves. Por exemplo, os medicamentos com  $\geq 2$  áreas sobrepostas da Figura 4 deverão ser usados com precaução quando associados a produtos que contenham canabinoides (Brown *et al.*, 2021). Analisando, a título de exemplo, a sobreposição metabólica, verifica-se que

medicamentos anticoagulantes, antiarrítmicos e imunossupressores devem ser priorizados pelo facto das suas características chave representarem uma menor sobreposição com as características dos indutores e inibidores enzimáticos, em detrimento das classes farmacológicas com extensa ligação às proteínas plasmáticas (exemplo da digoxina e quimioterápicos), que devem ser evitadas pela área de sobreposição ser maior, traduzindo-se numa maior probabilidade de efeitos adversos (Damkier *et al.*, 2019).



**Figura 4.** Disposição de diversas classes farmacológicas e suas características chave, que contribuem para interações medicamentosas com os canabinoides (adaptado de Brown *et al.*, 2021). AINE: anti-inflamatórios não esteroides.

As tabelas 4, 5 e 6, disponibilizadas em anexo, apresentam algumas das interações medicamentosas associadas ao uso de CBD,  $\Delta^9$ -THC, e  $\Delta^9$ -THC combinado com CBD, respetivamente, com base em estudos observacionais e ensaios clínicos realizados, alguns dos quais são descritos nas secções seguintes.

#### 2.7.1. Interação com a varfarina

A varfarina é um dos anticoagulantes orais mais utilizados. É administrada como uma mistura racémica de R- e S-estereoisómeros, sendo S-varfarina 3 a 5 vezes mais potente que a R-varfarina. A S-varfarina é metabolizada predominantemente pela isoenzima CYP2C9, enquanto o estereoisómero R- é metabolizado via CYP3A4 (Ansell *et al.*, 2008). Uma vez que a varfarina apresenta um estreito índice terapêutico, torna-se

necessário monitorizar frequentemente o *international normalized ratio* (INR) de modo a garantir a obtenção de um efeito anticoagulante adequado. Deste modo, os medicamentos que inibem as isoenzimas implicadas no metabolismo da varfarina podem aumentar as suas concentrações plasmáticas e o INR, aumentando assim o risco de hemorragia.

Como já referido anteriormente, o  $\Delta^9$ -THC e o CBD atuam como inibidores das CYP2C9 e CYP3A4 e como tal podem afetar o metabolismo da varfarina, fazendo com que os seus níveis plasmáticos aumentem e conseqüentemente o risco de hemorragias durante o tratamento com varfarina (Yamaori *et al.*, 2011; Yamaori *et al.*, 2012; Damkier *et al.*, 2019). Em linha com o referido, Grayson e seus colaboradores (2018) observaram um aumento nos valores de INR com o aumento das doses de CBD. A situação inverteu-se quando a dose de varfarina foi diminuída (Grayson *et al.*, 2018).

#### 2.7.2. Interação com estatinas

As estatinas são fármacos que atuam como inibidores competitivos da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, sendo este mecanismo responsável pela redução da síntese endógena de colesterol. Esta diminuição da concentração intracelular de colesterol causa a regulação positiva da expressão dos recetores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na superfície dos hepatócitos, o que aumenta a captação hepática de colesterol-LDL e, subseqüentemente, diminui os níveis sanguíneos desta lipoproteína (Schachter, 2005).

Tanto o CBD quanto o THC ligam-se às lipoproteínas, sobretudo à LDL, o que faz com que as frações livres destes canabinoides no plasma sejam baixas. O CBD-LDL e o THC-LDL podem atingir o espaço intracelular do hepatócito através do recetor de LDL localizado na membrana, tal como o colesterol. Quando os canabinoides são coadministrados com as estatinas, verifica-se um aumento da depuração plasmática dos primeiros, uma vez que as estatinas ao reduzirem o colesterol-LDL vão aumentar a fração livre de CBD e  $\Delta^9$ -THC. Além disso, existe uma proporcionalidade direta entre o aumento dos recetores de LDL no fígado e a biotransformação dos fitocannabinoides. Ambos os fatores podem levar a uma diminuição das concentrações plasmáticas de CBD e  $\Delta^9$ -THC livre e total. Desta forma, os canabinoides podem tornar-se menos eficazes em pacientes medicados com estatinas (Vazquez *et al.*, 2021).

Outro aspeto importante a ter em consideração é o facto de algumas estatinas (como a sinvastatina e a atorvastatina) serem metabolizadas pelo CYP3A4 e serem substratos da P-gp (Cid-Conde *et al.*, 2020). Assim, xenobióticos inibidores do CYP3A4 e/ou da P-gp, como é o caso do CBD, podem aumentar a concentração plasmática dessas estatinas, aumentando o risco de efeitos adversos como miopatia e/ou rabdomiólise. No entanto, são necessários mais estudos para determinar o papel da P-gp nessas interações medicamentosas específicas (Vazquez *et al.*, 2021).

### 2.7.3. Interação com anticonvulsivantes

Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia sofre de doenças resistentes a medicamentos e a eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado são limitados (Kwan *et al.*, 2000; Kwan *et al.*, 2010), o que despertou o interesse na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos com propriedades anticonvulsivantes atuando em novos recetores. A eficácia do CBD em modelos animais de epilepsia já está bem estudada (Rosenberg *et al.*, 2017) e o seu uso no tratamento da epilepsia refratária em crianças tem aumentado apoiado pelas evidências científicas mais recentes de ensaios clínicos randomizados (Moreira *et al.*, 2022).

Uma vez que o CBD é usado como terapia complementar a outras medicamentos antiepilépticos, poderá ocorrer uma sobreposição metabólica dado o que se sabe sobre o envolvimento das enzimas CYP no metabolismo destes fármacos. No entanto, existem ainda poucos dados sobre as interações do CBD com outros antiepilépticos e os estudos encontrado na literatura (Geffrey *et al.*, 2015; Gaston *et al.*, 2017a; Perucca, 2017) focam no impacto do CBD nas concentrações plasmáticas de outros medicamentos antiepilépticos, mas faltam informações sobre a influência de outros antiepilépticos nos níveis plasmáticos de CBD.

O clobazam é um medicamento benzodiazepínico que tem sido aprovado para uso no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut e outras síndromes epilépticas e ansiedade (Giarratano *et al.*, 2012). A principal enzima envolvida no processo de N-desmetilação do clobazam para formar norclobazam (um metabolito ativo) é o CYP3A4 e, em menor extensão, o CYP2C19 e CYP2B6. O norclobazam é seguidamente metabolizado via hidroxilação, maioritariamente pelo CYP2C19 (Walzer *et al.*, 2012).

A interação do CBD com o clobazam e o seu metabolito já foi reportada. Alguns autores relataram um aumento nos níveis de clobazam e norclobazam de 60 e 500%, respectivamente, em crianças com epilepsia refratária aquando da introdução de CBD na terapia (Geffrey *et al.*, 2015). Os efeitos adversos foram relatados em 10 das 13 crianças, mas foram menores uma vez reduzida a dose de clobazam. A interação parece ser mais importante entre o CBD e o norclobazam do que com o clobazam, o que possivelmente pode resultar da capacidade do CBD para inibir a isoenzima CYP2C19 de forma mais potente que a CYP3A4. A administração concomitantemente de CBD e de clobazam aumenta os índices de sonolência e sedação (Anderson *et al.*, 2019; Infarmed, 2019b). Portanto, ao iniciar a terapêutica com o CBD pode ser necessário ajustar a dose de clobazam, ou optar pelo clonazepam para o qual não se observaram quaisquer interações (Gaston *et al.*, 2017a).

A capacidade do CBD de inibir os transportadores ABC altera a farmacocinética de medicamentos coadministrados que são substratos desses transportadores. Curiosamente, o clobazam é um substrato da P-gp/Bcrp, abrindo a possibilidade destes transportadores também contribuírem para esta interação medicamentosa (Nakanishi *et al.*, 2013).

O ácido valpróico é outro medicamento antiepilético para o qual também foram reportados efeitos adversos, nomeadamente o aumento dos níveis das transaminases ALT e aspartato aminotransferase (AST), quando coadministrado com o CBD (Gaston *et al.*, 2017a). Esta interação parece estar associada à sobreposição metabólica no processo de glucuronidação. Os níveis destas transaminases devem ser monitorizados em doentes sujeitos a esta terapêutica conjugada. Adicionalmente, a terapêutica combinada de CBD e valproato aumenta a prevalência de quadros clínicos de diarreia e falta de apetite (Gunning *et al.*, 2021).

#### 2.7.4. Interação com substratos de transportadores de efluxo

A P-gp é uma proteína pertencente à superfamília de transportadores *ATP binding cassette* (ABC), sendo uma das mais importantes e conhecidas proteínas do ponto de vista fisiológico e clínico (Alam *et al.*, 2019), uma vez que está associada ao surgimento de fenómenos de resistência a múltiplos fármacos (MDR). Esta superfamília divide-se

em sete subfamílias enumeradas de ABCA a ABCG, estando a P-gp inserida na subfamília ABCB (Lopes *et al.*, 2018).

A P-gp é uma bomba de efluxo cuja função biológica principal é a excreção de xenobióticos e metabolitos endógenos, uma vez que limita a absorção de toxinas e de fármacos no trato gastrointestinal, sendo que também facilita a eliminação através do intestino, fígado e rins, protegendo deste modo as células contra a citotoxicidade dos mesmos (Seelig, 2020). A P-gp é expressa em inúmeros tecidos, tais como o cérebro, fígado, intestino delgado, rins e pulmões, exercendo a sua função mediante um processo dependente de energia (Lopes *et al.*, 2018). Atendendo que muitos fármacos utilizados em tratamentos clínicos são substratos da P-gp, a sua farmacocinética e conseqüentemente a sua eficácia clínica podem ser afetadas consoante a expressão e funcionalidade desta proteína (Sharom, 2011; Estudante *et al.*, 2013; Döring *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2015).

O número de moléculas que são capazes de interagir com a P-gp é elevado, sendo que estas podem atuar como substratos, indutores ou inibidores. O  $\Delta^9$ -THC apresenta afinidade para a P-gp, sendo um substrato da mesma. Níveis elevados de P-gp promovem uma redução da distribuição de  $\Delta^9$ -THC no cérebro, enquanto a diminuição da atividade da P-gp conduz à acumulação cerebral de  $\Delta^9$ -THC (Calapai *et al.*, 2020). Os transportadores ABC têm um papel importante na resistência a determinados fármacos, o que constitui uma complicação no tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas como a epilepsia e a esquizofrenia, uma vez que esses medicamentos não apresentam uma resposta adequada (Hoosain *et al.*, 2015). Diversos antipsicóticos e anticonvulsivantes, como a quetiapina, a olanzapina, a risperidona e seu respetivo metabolito (9-hidroxi-risperidona), são passíveis de serem transportados pela P-gp e podem sofrer os mesmos efeitos, dado que são transportados para a corrente sanguínea, sendo difícil a sua acumulação no cérebro (Elkhayat *et al.*, 2017).

De modo semelhante, alguns fármacos como a fenitoína, fenobarbital e clobazam também são substratos dos transportadores ABC, o que limita a sua penetração no cérebro (Nakanishi *et al.*, 2013).

Por outro lado, as substâncias que não são substratos ou passíveis de serem transportados pelos transportadores ABC, como é o caso do CBD, são mais adequados

para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (Brzozowska *et al.*, 2016), dado que a P-gp não representa qualquer obstáculo à entrada destes no cérebro (Brzozowska *et al.*, 2017).

#### 2.7.5. Interações que afetam os níveis de canabinoides

Num estudo de fase I, a coadministração de cetoconazol levou a um aumento das concentrações de THC e de 11-OH-THC em 27% e 204%, respetivamente, tendo todos os participantes adultos saudáveis relatado eventos psiquiátricos graves (Stott *et al.*, 2013). Existem interações semelhantes com outros inibidores do CYP3A4, incluindo macrólidos e verapamilo, aumentando os efeitos psicoativos do  $\Delta^9$ -THC e os efeitos adversos relacionados com a dose do CBD (por exemplo, sonolência e elevação das transaminases). De igual modo, inibidores do CYP2C9, nomeadamente o cotrimoxazol (associação de sulfametoxazol com trimetoprim), a fluoxetina e a amiodarona, podem aumentar os níveis de  $\Delta^9$ -THC e, conseqüentemente, os seus efeitos psicoativos (Antoniou *et al.*, 2020). Pelo contrário, a administração de CBD e THC com medicamentos indutores enzimáticos, como é o caso da rifampicina, fenitoína e carbamazepina, pode reduzir a eficácia clínica dos canabinoides (Brown, 2020). No mesmo estudo de fase I referido acima, a coadministração de rifampicina, que é um indutor do CYP3A4 e CYP2C19, diminuiu as concentrações de THC e de 11-OH-THC em 36% e 87%, respetivamente (Stott *et al.*, 2013).

#### 2.7.6. Interações farmacodinâmicas - efeitos aditivos

Para além das interações farmacocinéticas descritas acima, também podem ocorrer interações farmacodinâmicas. As principais preocupações com os canabinoides incluem os efeitos relacionados com o  $\Delta^9$ -THC, especificamente efeitos secundários psiquiátricos, cognitivos e cardiovasculares (Brown *et al.*, 2021). A associação com medicamentos ou outras substâncias ilícitas, como estimulantes ou cocaína, pode potenciar a paranoia, a ansiedade, a depressão e outros efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo comportamentos e ideação suicida. Por exemplo, os bloqueadores  $\beta$ , os opiáceos e as benzodiazepinas podem, do ponto de vista farmacodinâmico, agravar a depressão ou outras perturbações do humor associadas, associados ao  $\Delta^9$ -THC ou aos canabinoides sintéticos (Brown *et al.*, 2021). O défice cognitivo pode aumentar quando se associa canábis com medicamentos que são

sedativos, como os opiáceos e as benzodiazepinas. A sedação excessiva pode levar à interrupção das atividades diárias ou do trabalho e prejudicar a condução (Bonar *et al.*, 2019; Brown *et al.*, 2019a). Caso os canabinoides sejam utilizados isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos sedativos, é recomendado reservar o  $\Delta^9$ -THC (e outros medicamentos sedativos) para perto da hora de dormir. Para mitigar as reações é recomendado a utilização de CBD no período noturno (Brown *et al.*, 2019b).

Os anticolinérgicos são outra classe farmacológica que pode causar efeitos secundários a nível cognitivo, bem como efeitos secundários comuns, nomeadamente boca seca. Estes efeitos ocorrem particularmente na população adulta consumidora de canábis (Byrne *et al.*, 2018; Brown *et al.*, 2019b; Brown, 2020).

Como mencionado anteriormente, o  $\Delta^9$ -THC interfere com o sistema cardiovascular e, como tal, não deve ser administrado juntamente com medicamentos com efeitos semelhantes, estando contraindicado em pacientes com historial de doença coronária (Page *et al.*, 2020; GWPharma, 2022). Por exemplo, a combinação de produtos contendo  $\Delta^9$ -THC com estimulantes pode potenciar a taquicardia, e a combinação com anti-hipertensivos pode levar a uma diminuição perigosa da pressão arterial e hipotensão ortostática.

Para os canabinoides sintéticos com atividade agonista  $CB_1$  são esperados perfis de reações adversas semelhantes aos do  $\Delta^9$ -THC. Assim, prevê-se que os canabinoides sintéticos tenham interações farmacodinâmicas semelhantes, embora mais exacerbadas com as classes de medicamentos acima referidas.

### III. CONCLUSÃO

O interesse farmacêutico pelos fitocanabinoides tem sido cimentado sobretudo como uma alternativa face aos tratamentos convencionais, maioritariamente quando estes não constituem qualquer avanço positivo no quadro clínico do utente e é necessário recorrer a uma terapêutica de segunda linha.

Nesse sentido, para que a terapia à base de canabinoides seja uma opção viável, é necessário um conhecimento prévio e profundo sobre as características destes compostos e dos riscos/efeitos adversos associados ao seu uso. A farmacocinética da canábis é altamente variável (Karch *et al.*, 2022), de modo que os efeitos observados dependem da formulação e da via de administração (Lucas *et al.*, 2018a). Os efeitos adversos evidenciados incluem distúrbios cognitivos e neuropsiquiátricos, dos quais se destacam a sonolência, a perda de peso, a fadiga, as tonturas, as alterações comportamentais, distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, e efeitos cardiovasculares como é o caso da taquicardia, bradicardia e hipotensão.

Os canabinoides apresentam interações medicamentosas com impacto significativo, principalmente com medicamentos inibidores/indutores enzimáticos, como é o caso da varfarina (aumenta o IRN e conseqüentemente o risco de hemorragia), do clobazam (aumenta o risco de toxicidade das benzodiazepinas), dos depressores do SNC e sistema simpaticomimético (efeitos aditivos), e da teofilina, clozapina e olanzapina (diminuição da eficácia). Os pacientes administrados com tratamento à base de canabinoides devem ser informados sobre possíveis interações com inibidores das enzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A9, UGT2B7, glicoproteína-P, e indutores das enzimas CYP1A2 e CYP3A4 concomitantes.

Em Portugal, o tratamento com recurso a canabinoides não é muito consensual entre os profissionais de saúde, devido aos escassos estudos sobre dosagem e segurança, bem como a algum preconceito/ceticismo por parte da classe médica relativamente à sua eficácia e segurança. Para isso, é primordial uma aposta maior na investigação e em ensaios clínicos para que se determine com maior exatidão o potencial terapêutico dos canabinoides, a fim de desmistificar o estereótipo que existe na sociedade.

Em suma, são ainda necessários mais estudos, pré-clínicos e sobretudo clínicos, e de maior qualidade, visando aumentar a robustez da evidência científica quanto à sua eficácia clínica e segurança. Só desta forma será possível no futuro explorar todo o potencial da canábis como medicamento, permitindo assim que este medicamento, substância ou preparação possa chegar ao doente com todos os requisitos de qualidade necessários.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Aas, M. *et al.* (2018). Psychotic patients who used cannabis frequently before illness onset have higher genetic predisposition to schizophrenia than those who did not. *Psychol Med*, 48(1), pp. 43-49.
- Abate, G., Uberti, D. e Tambaro, S. (2021). Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology (Basel)*, 10(6), pp. 1-21.
- Aizpurua-Olaizola, O. *et al.* (2017). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*, 22(1), pp. 105-110.
- Al Ubeed, H. M. S. *et al.* (2022). A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules*, 27(3), pp. 1-18.
- Alam, A. *et al.* (2019). Structural insight into substrate and inhibitor discrimination by human P-glycoprotein. *Science*, 363(6428), pp. 753-756.
- Alves, P. *et al.* (2020). Cannabis sativa: Much more beyond  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*, 157, pp. 1-80.
- Anderson, L. L. *et al.* (2019). Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*, 60(11), pp. 2224-2234.
- Ansell, J. *et al.* (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), pp. 160s-198s.
- Antoniou, T., Bodkin, J. e Ho, J. M. (2020). Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ*, 192(9), pp. E206.
- Anwar, F., Latif, S. e Ashraf, M. (2006). Analytical Characterization of Hemp (Cannabis sativa) Seed Oil from Different Agro-ecological Zones of Pakistan. 83(4), pp. 323-329.

- Aragão, J. A. *et al.* (2022). O Uso De Delta-9-Hidrocannabinol (Thc) E Cannabidiol (Cbd) No Tratamento Da Doença De Alzheimer: Uma Revisão Integrativa. *Doença de Alzheimer: possibilidades alternativas para tratamento e prevenção*. pp. 50-66.
- Araujo, C. S. *et al.* (2019). Importância do cuidado farmacêutico ao paciente idoso que faz uso de polifarmácia. pp. 1-8.
- Arkell, T. R. *et al.* (2019). Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(9), pp. 2713-2724.
- Bardhi, K. *et al.* (2022). Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 15(12), pp. 1443-1460.
- Battista, N. *et al.* (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci*, 6, pp. 1-7.
- Bedse, G., Hill, M. N. e Patel, S. (2020). 2-Arachidonoylglycerol Modulation of Anxiety and Stress Adaptation: From Grass Roots to Novel Therapeutics. *Biol Psychiatry*, 88(7), pp. 520-530.
- Beedham, W. *et al.* (2020). Cannabinoids in the Older Person: A Literature Review. *Geriatrics (Basel)*, 5(1), pp. 1-14.
- Beers, J. L., Fu, D. e Jackson, K. D. (2021). Cytochrome P450-Catalyzed Metabolism of Cannabidiol to the Active Metabolite 7-Hydroxy-Cannabidiol. *Drug Metab Dispos*, 49(10), pp. 882-891.
- Belwal, T. e Belwal, N. C. (2022). *Revolutionizing the Potential of Hemp and Its Products in Changing the Global Economy*. Springer International Publishing.
- Ben-Menachem, E. *et al.* (2020). A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs*, 34(6), pp. 661-672.

- Benbadis, S. R. *et al.* (2014). Medical marijuana in neurology. *Expert Rev Neurother*, 14(12), pp. 1453-1465.
- Benowitz, N. L. *et al.* (1980). Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction. *Clin Pharmacol Ther*, 28(1), pp. 115-120.
- Bonar, E. E. *et al.* (2019). Driving under the influence of cannabis among medical cannabis patients with chronic pain. *Drug Alcohol Depend*, 195, pp. 193-197.
- 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.
- Brejijeh, Z. *et al.* (2021). Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins (Basel)*, 13(2), pp. 1-29.
- Brown, J. D. (2020). Potential Adverse Drug Events with Tetrahydrocannabinol (THC) Due to Drug-Drug Interactions. *J Clin Med*, 9(4), pp. 1-11.
- Brown, J. D. e Goodin, A. J. (2019a). The prevalence of drivers under the influence of medical cannabis must be considered within proper context. *Res Social Adm Pharm*, 15(11), pp. 1372-1373.
- Brown, J. D. *et al.* (2021). Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. *J Clin Pharmacol*, 61 Suppl 2, pp. S37-s52.
- Brown, J. D. e Winterstein, A. G. (2019b). Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*, 8(7), pp. 1-14.
- Brzozowska, N. *et al.* (2016). ABC transporters P-gp and Bcrp do not limit the brain uptake of the novel antipsychotic and anticonvulsant drug cannabidiol in mice. *PeerJ*, 4, pp. 1-17.
- Brzozowska, N. I. *et al.* (2017). The Differential Binding of Antipsychotic Drugs to the ABC Transporter P-Glycoprotein Predicts Cannabinoid-Antipsychotic Drug Interactions. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), pp. 2222-2231.

- Byrne, C. J. *et al.* (2018). Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open*, 8(7), pp. 1-8.
- Calapai, F. *et al.* (2020). Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*, 12(3), pp. 1-15.
- Carbonário, F. A. (2018). *Neurociência do abuso de drogas na adolescência*. Universidade Presidente Antonio Carlos.
- Chayasirisobhon, S. (2020). Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J*, 25, pp. 1-3.
- Chen, M. *et al.* (2022). Association of cannabis use disorder with cardiovascular diseases: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*, 9, pp. 1-12.
- Chetty, M., Miller, R. e Moodley, S. V. (1994). Smoking and body weight influence the clearance of chlorpromazine. *Eur J Clin Pharmacol*, 46(6), pp. 523-526.
- Cid-Conde, L. e López-Castro, J. (2020). Pharmacokinetic Aspects of Statins. *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. IntechOpen, pp. 142.
- Clarke, T. L. *et al.* (2021). The Endocannabinoid System and Invertebrate Neurodevelopment and Regeneration. *Int J Mol Sci*, 22(4), pp. 1-24.
- Colizzi, M., Ruggeri, M. e Bhattacharyya, S. (2020). Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Front Psychol*, 11, pp. 1-10.
- Corsi, D. J. *et al.* (2020). Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med*, 26(10), pp. 1536-1540.
- Costa, J. (2020). ONU reconhece potencial terapêutico da Canábis e remove-a do Anexo IV da Convenção de 1961 [Em linha]. Disponível em <<https://cannareporter.eu/2020/12/02/onu-reconhece-potencial-terapeutico-da-canabis-e-remove-a-do-anexo-iv-da-convencao-de-1961/>> [Consultado em 15/04/2023/].

- Cristino, L., Bisogno, T. e Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, 16(1), pp. 9-29.
- Cuñetti, L. *et al.* (2018). Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc*, 50(2), pp. 461-464.
- Cuttler, C., Spradlin, A. e McLaughlin, R. J. (2018). A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *J Affect Disord*, 235, pp. 198-205.
- Dankier, P. *et al.* (2019). Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(1), pp. 28-31.
- DeFilippis, E. M. *et al.* (2020). Marijuana Use in Patients With Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 75(3), pp. 320-332.
- Dharmapuri, S., Miller, K. e Klein, J. D. (2020). Marijuana and the Pediatric Population. *Pediatrics*, 146(2), pp. 1-13.
- Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*, 17(9), pp. 623-639.
- Dinis-Oliveira, R. J. (2016). Metabolomics of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. *Drug Metab Rev*, 48(1), pp. 80-87.
- Döring, B. e Petzinger, E. (2014). Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab Rev*, 46(3), pp. 261-282.
- DRE. (1993). Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro [Em linha]. Disponível em <<https://files.dre.pt/1s/1993/01/018a00/02340252.pdf>> [Consultado em 19/11/2022/].
- DRE. (2018). Lei n.º 33/2018, de 18 de julho [Em linha]. Disponível em <<https://dre.pt/application/file/a/115712610>> [Consultado em 19/11/2022/].

- DRE. (2019a). Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/8-2019-117821810>> [Consultado em 19/11/2022/].
- DRE. (2019b). Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro [Em linha]. Disponível em <<https://files.dre.pt/1s/2019/01/02201/0000200002.pdf>> [Consultado em 19/11/2022/].
- DRE. (2021a). Requisitos e procedimentos relativos à concessão de autorizações para o exercício de atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, transporte, circulação, importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2021-163002068>> [Consultado em 22/11/2022/].
- Dryburgh, L. M. *et al.* (2018). Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol*, 84(11), pp. 2468-2476.
- Duda, M., Dan, A. e Moldovan, C. (2012). Medicinal and therapeutic uses of cannabis sativa L. . 20(2), pp. 87-89.
- Elkhatat, H. A. *et al.* (2017). Role of P-glycoprotein inhibitors in children with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 136(6), pp. 639-644.
- ElSohly, M. A. *et al.* (2016). Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biol Psychiatry*, 79(7), pp. 613-619.
- ElSohly, M. A. *et al.* (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*, 103, pp. 1-36.
- Estudante, M. *et al.* (2013). Intestinal drug transporters: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*, 65(10), pp. 1340-1356.

- Farrelly, A. M., Vlachou, S. e Grintzalis, K. (2021). Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances. *Int J Environ Res Public Health*, 18(8), pp. 1-24.
- FDA. (2018). Center for drug evaluation and research [Em linha]. Disponível em <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000SumR.pdf)> [Consultado em 13/07/2023/].
- Fearby, N., Penman, S. e Thanos, P. (2022). Effects of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) on Obesity at Different Stages of Life: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*, 19(6), pp. 1-28.
- Feinshtein, V. *et al.* (2013). Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ*, 1, pp. 1-19.
- Felice, M. *et al.* (2023). Adolescent  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol exposure induces differential acute and long-term neuronal and molecular disturbances in dorsal vs. ventral hippocampal subregions. 48(3), pp. 540-551.
- Fernández-Ruiz, J. *et al.* (2020). Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *Eur Neuropsychopharmacol*, 36, pp. 217-234.
- Finn, D. P. *et al.* (2021). Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*, 162(Suppl 1), pp. S5-S25.
- Fonseca, B. *et al.* (2013a). O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), pp. 97-104.
- Fonseca, B. M. *et al.* (2013b). Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 102-103, pp. 13-30.
- Fonseca, B. M. *et al.* (2019). Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. pp. 21-31.
- Fowler, C. J. (2013). Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *Febs j*, 280(9), pp. 1895-1904.

- Franco, G. e Junior, C. (2017). A Contribuição de Estudos do Canabidiol e Análogos Sintéticos no Desenho de Novos Candidatos a Fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas 9(4), pp. 1773–1798.
- Franco, V. e Perucca, E. (2019). Pharmacological and therapeutic properties of cannabidiol for epilepsy. 79, pp. 1435-1454.
- Freeman, A. M. *et al.* (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 107, pp. 696-712.
- García-Gutiérrez, M. S. *et al.* (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, 10(11), pp. 1-34.
- Gaston, T. E. *et al.* (2017a). Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 58(9), pp. 1586-1592.
- Gaston, T. E. e Friedman, D. (2017b). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 70(Pt B), pp. 313-318.
- 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](https://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/convencao_unica_1961_sobre_estupefacientes.pdf) [Consultado em 05/11/2022/].
- Geffrey, A. L. *et al.* (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), pp. 1246-1251.
- Giarratano, M., Standley, K. e Benbadis, S. R. (2012). Clobazam for treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 13(2), pp. 227-233.
- Gobbi, G. *et al.* (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(4), pp. 426-434.

- Goullé, J. P., Saussereau, E. e Lacroix, C. (2008). [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Ann Pharm Fr*, 66(4), pp. 232-244.
- Grant, K. S. *et al.* (2018). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*, 182, pp. 133-151.
- Grayson, L. *et al.* (2018). An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*, 9, pp. 10-11.
- Green, B., Kavanagh, D. e Young, R. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*, 22(4), pp. 453-460.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42(4), pp. 327-360.
- Gunning, B. *et al.* (2021). Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*, 143(2), pp. 154-163.
- GWPharma. (2022). Sativex Oromucosal Spray [Em linha]. Disponível em <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/602>> [Consultado em 20/05/2023/].
- Halldin, M. M. *et al.* (1982). Identification of in vitro metabolites of delta 1-tetrahydrocannabinol formed by human livers. *Drug Metab Dispos*, 10(4), pp. 297-301.
- Hartsel, J. A. *et al.* (2016). Cannabis sativa and Hemp. *Nutraceuticals*. pp. 735-754.
- Hauser, N. *et al.* (2016). High on Cannabis and Calcineurin Inhibitors: A Word of Warning in an Era of Legalized Marijuana. *Case Rep Transplant*, 2016, pp. 1-3.
- Heuberger, J. A. *et al.* (2015). Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 54(2), pp. 209-219.
- Hillard, C. J. (2018). Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacology*, 43(1), pp. 155-172.

- Hoosain, F. G. *et al.* (2015). Bypassing P-Glycoprotein Drug Efflux Mechanisms: Possible Applications in Pharmaco-resistant Schizophrenia Therapy. *Biomed Res Int*, 2015, pp. 1-21.
- Hourfane, S. *et al.* (2023). A Comprehensive Review on Cannabis sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. *Plants (Basel)*, 12(6), pp. 1-43.
- Hsu, A. e Painter, N. A. (2020). Probable Interaction Between Warfarin and Inhaled and Oral Administration of Cannabis. *J Pharm Pract*, 33(6), pp. 915-918.
- Huestis, M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*, 4(8), pp. 1770-1804.
- Huestis, M. A. *et al.* (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*, 17(10), pp. 974-989.
- Hurd, Y. L. *et al.* (2019). Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci*, 39(42), pp. 8250-8258.
- Hussain, S. A. *et al.* (2015). Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, 47, pp. 138-141.
- Ibrahim, M. M. *et al.* (2005). CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(8), pp. 3093-3098.
- Infarmed. (2019a). Deliberação N.º 11/CD/2019 [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>> [Consultado em 15/11/2022/].
- Infarmed. (2019b). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdf)> [Consultado em 16/01/2023/].

- Infarmed. (2020). Ficha de notificação canabinovigilância [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893257/Ficha+de+notifica%C3%A7%C3%A3o+canabinovigilancia/863a054c-bc8e-4530-98a1-22d0d9e5a1be?version=1.1>> [Consultado em 22/04/2023/].
- Infarmed. (2021a). Canábis para fins medicinais [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>> [Consultado em 08/03/2023/].
- Infarmed. (2021b). Informação aos profissionais de saúde sobre produtos à base de canábis medicinal [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 16/01/2023/].
- Infarmed. (2021c). Instruções de Utilização Tilray Flor Seca THC 18 Flor de canábis inteira seca [Em linha]. Disponível em <[https://opcm.pt/wp-content/uploads/2021/02/Tilray-Flor-Seca-THC18\\_instru%C3%A7%C3%B5es\\_de\\_utiliza%C3%A7%C3%A3o.pdf](https://opcm.pt/wp-content/uploads/2021/02/Tilray-Flor-Seca-THC18_instru%C3%A7%C3%B5es_de_utiliza%C3%A7%C3%A3o.pdf)> [Consultado em 16/01/2023/].
- Infarmed. (2022a). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>> [Consultado em 16/01/2023/].
- 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](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/5697147)> [Consultado em 15/04/2023/].
- Infarmed. (2023). Canábis Medicinal – Evolução da Atividade [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/Can%C3%A1bis+Medicinal+-+Evolu%C3%A7%C3%A3o+da+atividade/96f794da-9c71-3928-1c73-b4224d74b58c>> [Consultado em 30/03/2023/].

- Jeong, M. *et al.* (2014). Hempseed oil induces reactive oxygen species- and C/EBP homologous protein-mediated apoptosis in MH7A human rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. *J Ethnopharmacol*, 154(3), pp. 745-752.
- Jouanjus, E. *et al.* (2017). What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep*, 19(6), pp. 1-15.
- Junior, C. e Franco, G. (2017). A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. *Revista Virtual de Química*, 9(4), pp. 1-26.
- Jusko, W. J. *et al.* (1979). Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharm Sci*, 68(11), pp. 1358-1366.
- Jusko, W. J. *et al.* (1978). Enhanced biotransformation of theophylline in marijuana and tobacco smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 24(4), pp. 405-410.
- Karch, S. B. e Goldberger, B. A. (2022). *Karch's Drug Abuse Handbook*.
- Kelley, M. E. *et al.* (2016). Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders. *Schizophr Res*, 171(1-3), pp. 62-67.
- Kosel, B. W. *et al.* (2002). The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *Aids*, 16(4), pp. 543-550.
- Kruger, D. J. *et al.* (2022). Assessing Health Care Providers' Knowledge of Medical Cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res*, 7(4), pp. 501-507.
- Kuddus, M., Ginawi, I. e AlHazimi, A. (2013). Cannabis sativa: An ancient wild edible plant of India. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25(10), pp. 736-745.
- Kumric, M. *et al.* (2023). CBD supplementation reduces arterial blood pressure via modulation of the sympatho-chromaffin system: A substudy from the HYPER-H21-4 trial. *Biomed Pharmacother*, 160, pp. 114387.

- Kwan, P. *et al.* (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), pp. 1069-1077.
- Kwan, P. e Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342(5), pp. 314-319.
- Lakhani, V. V. *et al.* (2023). Assessing Liver Effects of Cannabidiol and Valproate Alone and in Combination Using Quantitative Systems Toxicology. *Clin Pharmacol Ther*, pp. 1-9.
- Lanz, C. *et al.* (2016). Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS One*, 11(1), pp. 1-18.
- Latif, Z. e Garg, N. (2020). The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. *J Clin Med*, 9(6), pp. 1-16.
- Leino, A. D. *et al.* (2019). Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant*, 19(10), pp. 2944-2948.
- Lopes, A. *et al.* (2018). Chiral Thioxanones as Modulators of P-glycoprotein: Synthesis and Enantioselectivity Studies. *Molecules*, 23(3), pp. 1-20.
- Lowe, H. *et al.* (2021). The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(17), pp. 1-42.
- Lucas, C. J., Galettis, P. e Schneider, J. (2018a). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 84(11), pp. 2477-2482.
- Lucas, C. J. *et al.* (2018b). Cannabinoid Disposition After Human Intraperitoneal Use: An Insight Into Intraperitoneal Pharmacokinetic Properties in Metastatic Cancer. *Clin Ther*, 40(9), pp. 1442-1447.
- Madden, K., Tanco, K. e Bruera, E. (2020). Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics*, 145(6), pp. 1-4.

- Maddison, K. J., Kosky, C. e Walsh, J. H. (2022). Is There a Place for Medicinal Cannabis in Treating Patients with Sleep Disorders? What We Know so Far. *Nat Sci Sleep*, 14, pp. 957-968.
- Maia, J. *et al.* (2019). Effects of cannabis tetrahydrocannabinol on endocannabinoid homeostasis in human placenta. *Arch Toxicol*, 93(3), pp. 649-658.
- Mansoor, A. e Mahabadi, N. (2023). Volume of Distribution. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Navid Mahabadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies., StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., pp. 1-2.
- Marconi, A. *et al.* (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, 42(5), pp. 1262-1269.
- Maroon, J. e Bost, J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int*, 9, pp. 91.
- Martin, A. M. S. *et al.* (2023). Preliminary study of the interactive effects of THC and ethanol on self-reported ability and simulated driving, subjective effects, and cardiovascular responses. *Psychopharmacology (Berl)*, 240(6), pp. 1235-1246.
- Martínez, V. *et al.* (2020). Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci*, 21(9), pp. 1-35.
- Mazur, A. *et al.* (2009). Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos*, 37(7), pp. 1496-1504.
- McLaughlin, R. J., Hill, M. N. e Gorzalka, B. B. (2014). A critical role for prefrontocortical endocannabinoid signaling in the regulation of stress and emotional behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 42, pp. 116-131.
- McNamara, N. A. *et al.* (2020). Thrombocytopenia in pediatric patients on concurrent cannabidiol and valproic acid. *Epilepsia*, 61(8), pp. e85-e89.

- Micale, V. e Drago, F. (2018). Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *Eur J Pharmacol*, 834, pp. 230-239.
- Millar, S. A. *et al.* (2020). Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals (Basel)*, 13(9), pp. 1-15.
- Miller, I. *et al.* (2020). Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 77(5), pp. 613-621.
- Monfort, A. *et al.* (2022). Pharmacokinetics of Cannabis and Its Derivatives in Animals and Humans During Pregnancy and Breastfeeding. *Front Pharmacol*, 13, pp. 1-23.
- 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, G. A. *et al.* (2022). Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev Paul Pediatr*, 41, pp. 1-9.
- Morena, M. *et al.* (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), pp. 80-102.
- Morrison, G. *et al.* (2019). A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 8(8), pp. 1009-1031.
- Murray, C. H. *et al.* (2022).  $\Delta^9$ -THC reduces reward-related brain activity in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)*, 239(9), pp. 2829-2840.
- Nakanishi, H. *et al.* (2013). Impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the brain distribution of antiepileptic drugs in knockout mouse models. *Eur J Pharmacol*, 710(1-3), pp. 20-28.

- Nasrin, S. *et al.* (2021a). Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. *Drug Metab Dispos*, 49(12), pp. 1081-1089.
- Nasrin, S. *et al.* (2021b). Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*, 49(12), pp. 1070-1080.
- Newman-Taylor, K. *et al.* (2021). Cognitive fusion as a candidate psychological vulnerability factor for psychosis: An experimental study of acute  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) intoxication. 13(2), pp. 167-174.
- Niesink, R. J. e van Laar, M. W. (2013). Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*, 4, pp. 1-8.
- 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. 1-12.
- OEDT. (2022). Relatório Europeu sobre Drogas 2022: Tendências e evoluções [Em linha]. Disponível em <https://eurocid.mne.gov.pt/sites/default/files/repository/content/event/28462/documents/20222419pt03wm.pdf> [Consultado em 15/04/2023/].
- Pacher, P. *et al.* (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol*, 15(3), pp. 151-166.
- Pagano, C. *et al.* (2022). Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*, 23(6), pp. 1-20.
- Page, R. L., 2nd *et al.* (2020). Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(10), pp. e131-e152.
- Pasquaré, S. J., Chamorro-Aguirre, E. e Gaveglione, V. L. (2023). The endocannabinoid system in the visual process. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 13, pp. 1-13.

- Patel, R. S. *et al.* (2020a). Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. *Trends Cardiovasc Med*, 30(5), pp. 298-307.
- Patel, S. *et al.* (2020b). The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus*, 12(7), pp. 1-11.
- Paul, S. E. *et al.* (2021). Associations Between Prenatal Cannabis Exposure and Childhood Outcomes: Results From the ABCD Study. *JAMA Psychiatry*, 78(1), pp. 64-76.
- Pereira, P., Correia-da-Silva, G. e Sousa e Silva, P. (2022). Interesse Farmacêutico dos Fitocannabinoides. 14, pp. 1-11.
- Perucca, E. (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*, 7(2), pp. 61-76.
- Pisanti, S. e Bifulco, M. (2019). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*, 234(6), pp. 1-10.
- Procaccia, S. *et al.* (2022). Cannabis for Medical Use: Versatile Plant Rather Than a Single Drug. *Front Pharmacol*, 13, pp. 1-14.
- Qian, Y., Gurley, B. J. e Markowitz, J. S. (2019). The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol*, 39(5), pp. 462-471.
- Rahman, S. *et al.* (2019). The onus of cannabinoids in interrupting the molecular odyssey of breast cancer: A critical perspective on UPR(ER) and beyond. *Saudi Pharm J*, 27(3), pp. 437-445.
- Ranum, R. M. *et al.* (2023). Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res*, 8(2), pp. 213-229.
- Richards, J. R. *et al.* (2019). Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*, 57(10), pp. 831-841.

- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*, 6(1-2), pp. 24-30.
- Rosenberg, E. C., Patra, P. H. e Whalley, B. J. (2017). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav*, 70(Pt B), pp. 319-327.
- Ruiz, C. M. *et al.* (2021). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of aerosolized ("vaped") THC in adolescent male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 238(12), pp. 1-21.
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*, 4(8), pp. 1614-1648.
- Sachs, J., McGlade, E. e Yurgelun-Todd, D. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), pp. 735-746.
- Sajdeya, R., Brown, J. D. e Goodin, A. J. (2021). Perinatal Cannabis Exposures and Autism Spectrum Disorders. *Med Cannabis Cannabinoids*, 4(1), pp. 67-71.
- Sałaga, M., Abalo, R. e Fichna, J. (2017). Cannabis and cannabinoids and the effects on gastrointestinal function: an overview. *Handbook of cannabis related pathologies*  
pp. 471-480.
- Salzet, M. e Stefano, G. B. (2002). The endocannabinoid system in invertebrates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66(2-3), pp. 353-361.
- Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*, 19(1), pp. 117-125.
- Schilling, S., Melzer, R. e McCabe, P. F. (2020). Cannabis sativa. *Curr Biol*, 30(1), pp. R8-R9.
- Schirmer, G., Souza, M. e Carlesso, J. P. P. (2021). Os impactos do abuso de cannabis na adolescência. *Disciplinarum Scientia - Ciências da Saúde*, 22(3), pp. 125-136.

- Seelig, A. (2020). P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Front Oncol*, 10, pp. 1-16.
- Seifalian, A., Kenyon, J. e Khullar, V. (2022). Dysmenorrhoea: Can Medicinal Cannabis Bring New Hope for a Collective Group of Women Suffering in Pain, Globally? *Int J Mol Sci*, 23(24), pp. 1-19.
- Shanahan, L. *et al.* (2021). Frequent teenage cannabis use: Prevalence across adolescence and associations with young adult psychopathology and functional well-being in an urban cohort. *Drug Alcohol Depend*, 228, pp. 1-41.
- Sharapova, S. R. *et al.* (2018). Effects of prenatal marijuana exposure on neuropsychological outcomes in children aged 1-11 years: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 32(6), pp. 512-532.
- Sharma, P., Murthy, P. e Bharath, M. M. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry*, 7(4), pp. 149-156.
- Sharom, F. J. (2011). The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem*, 50(1), pp. 161-178.
- Siegel, D. A. *et al.* (2019). Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68(41), pp. 919-927.
- Silva, A. D. *et al.* (2020). Phytocannabinoid drug-drug interactions and their clinical implications. *Pharmacol Ther*, 215, pp. 1-77.
- Silva, R. *et al.* (2015). Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*, 149, pp. 1-123.
- 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.

- Simiyu, D. C., Jang, J. H. e Lee, O. R. (2022). Understanding Cannabis sativa L.: Current Status of Propagation, Use, Legalization, and Haploid-Inducer-Mediated Genetic Engineering. *Plants (Basel)*, 11(9), pp. 1-23.
- Smiarowska, M., Bialecka, M. e Machoy-Mokrzynska, A. (2022). Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. *Neurol Neurochir Pol*, 56(1), pp. 4-13.
- Solymosi, K. e Köfalvi, A. (2017). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini Rev Med Chem*, 17(13), pp. 1223-1291.
- Spanagel, R. (2020). Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions<sup>[P]</sup><sub>SEP</sub>. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(3), pp. 241-250.
- Spanagel, R. e Bilbao, A. (2021). Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology*, 196, pp. 1-11.
- Spiro, A. S. *et al.* (2012). Enhanced brain disposition and effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in P-glycoprotein and breast cancer resistance protein knockout mice. *PLoS One*, 7(4), pp. 1-6.
- Stott, C. *et al.* (2013). A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus*, 2(1), pp. 1-15.
- Stout, S. M. e Cimino, N. M. (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*, 46(1), pp. 86-95.
- Sun, S. e Zimmermann, A. E. (2013). Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Hosp Pharm*, 48(8), pp. 650-655.
- Thompson, R., DeJong, K. e Lo, J. (2019). Marijuana Use in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv*, 74(7), pp. 415-428.

- Tsuboi, K. *et al.* (2018). Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen*, 38, pp. 1-10.
- Tzadok, M. *et al.* (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*, 35, pp. 41-44.
- Vaucher, J. *et al.* (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry*, 23(5), pp. 1287-1292.
- Vazquez, M. *et al.* (2021). Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids and Potential Drug-Drug Interactions. *Adv Exp Med Biol*, 1297, pp. 27-42.
- Venkatesan, T. *et al.* (2019). Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 31 Suppl 2(Suppl 2), pp. 1-14.
- Veronez de Lima, B. e Neves, A. (2022). Ação do canabidiol em doenças neurológicas. pp. 1-17.
- Vierke, C. *et al.* (2021). Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 271(5), pp. 847-856.
- Vučković, S. *et al.* (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*, 9, pp. 1-19.
- Wadsworth, E. J. *et al.* (2006). Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *J Psychopharmacol*, 20(1), pp. 14-23.
- Walzer, M. *et al.* (2012). Pharmacokinetic drug interactions between clobazam and drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzymes. *Pharmacotherapy*, 32(4), pp. 340-353.
- Watkins, B. A. (2019). Diet, endocannabinoids, and health. *Nutr Res*, 70, pp. 32-39.
- Watkins, P. B. *et al.* (2021). Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther*, 109(5), pp. 1224-1231.

- Wheless, J. W. *et al.* (2019). Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*, 33(6), pp. 593-604.
- Whiting, P. F. *et al.* (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313(24), pp. 2456-2473.
- Yamaori, S. *et al.* (2011). Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci*, 88(15-16), pp. 730-736.
- Yamaori, S. *et al.* (2012). Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet*, 27(3), pp. 294-300.
- Yamreudeewong, W. *et al.* (2009). Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother*, 43(7), pp. 1347-1353.
- Yau, G. T. Y. *et al.* (2023). Cannabidiol for the Treatment of Brain Disorders: Therapeutic Potential and Routes of Administration. *Pharm Res*, 40(5), pp. 1087-1114.
- Zaami, S. *et al.* (2018). Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22, pp. 1161-1167.
- Zeyl, V., Sawyer, K. e Wightman, R. S. (2020). What Do You Know About Maryjane? A Systematic Review of the Current Data on the THC:CBD Ratio. *Subst Use Misuse*, 55(8), pp. 1223-1227.
- Zongo, A. *et al.* (2021). Medical cannabis authorization and the risk of cardiovascular events: a longitudinal cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 21(1), pp. 426.
- Zullino, D. F. *et al.* (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(3), pp. 141-143.

## V. ANEXOS

**Tabela 4.** Interações medicamentosas associadas ao CBD.

CBD					
Fármaco	Classe farmacológica	Mecanismo de interação	Interações medicamentosas	Observações / sugestões clínicas	Referências
<b>Risco severo</b>					
Varfarina	Anticoagulante	Inibidor competitivo da CYP2C9 e CYP3A4	↑ dos valores de INR e da concentração de varfarina	4 casos em que o INR (valores de referência entre 2 e 3) aumentou para 11,6; 6,9; 4,6; 7,2 aquando da administração de CBD via oral (2º caso) e via inalatória (recreacional) nos restantes casos. Observaram-se quadros de <b>hemorragias gastrointestinais</b> . O uso de canábis com varfarina está contraindicado. Caso necessário, deve-se ajustar a dose de varfarina e monitorizar o INR.	(Yamreudeewong <i>et al.</i> , 2009; Grayson <i>et al.</i> , 2018; Damkier <i>et al.</i> , 2019; Hsu <i>et al.</i> , 2020)
<b>Risco elevado</b>					
Buprenorfina	Opioide	Inibição da CYP3A4	↑ da concentração plasmática de buprenorfina	Estudo com 32 pacientes → ↑ 170% da concentração de buprenorfina quando administrado com CBD para fins recreativos. Os efeitos clínicos associados incluem <b>sedação, miose, hipotensão, náuseas e vômitos, e em casos mais graves pode ocorrer depressão respiratória</b> . Evitar o uso de canábis com buprenorfina. Ajustar a dosagem de buprenorfina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Vierke <i>et al.</i> , 2021)
Tacrolímus	Imunossupressor	Inibição da CYP3A4	↑ da concentrações plasmática de tacrolímus	2 casos e 1 ensaio clínico com 6 pessoas, com aumento dos níveis plasmáticos de tacrolímus de 358%, 77% e 200% em apenas um dos participantes. Os efeitos clínicos associados incluem <b>tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, letargia e urticária</b> . Evitar o uso de CBD com tacrolímus. Em caso de combinação terapêutica necessária, ajustar a dose de tacrolímus e fazer o acerto da dosagem de CBD individualmente.	(Hauser <i>et al.</i> , 2016; Cuñetti <i>et al.</i> , 2018; Leino <i>et al.</i> , 2019)
Metadona	Opioide	Inibição da CYP3A4 e da CYP2C19	↑ da concentração plasmática de metadona	Administração de óleo contendo CBD para pacientes em tratamento com metadona. ↑ de 117% da concentração de metadona. Os efeitos clínicos associados incluem <b>sedação, miose, hipotensão, e em casos mais graves pode ocorrer depressão respiratória, apneia, colapso circulatório e paragem cardíaca</b> . Ajustar a dose da metadona e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Madden <i>et al.</i> , 2020)

**CBD**

Clobazam	Benzodiazepina	Inibição da CYP2C19 e da glicoproteína-P	↑ da concentração plasmática de clobazam	Em 3 casos clínicos observou-se um ↑ da concentração de clobazam de 60%, 25% e 20% em pacientes que receberam diferentes doses de clobazam + CBD. Os efeitos clínicos associados incluem <b>sonolência, confusão mental, letargia, ataxia, hipotensão e depressão respiratória</b> . Ajustar a dosagem de clobazam e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Geffrey <i>et al.</i> , 2015; Gaston <i>et al.</i> , 2017a; Wheless <i>et al.</i> , 2019)
<b>Risco moderado</b>					
Acetato de eslicarbazepina	Anticonvulsivante	Desconhecido. Possível interação do veículo (óleo de sésamo) na regulação da isoenzima CYP3A4, glutathiona-S-transferase, sulfotransferases e UDP-glucuronosiltransferase	↑ da concentração plasmática de acetato de eslicarbazepina	Ensaio clínico com administração de acetato de eslicarbazepina + CBD (Epidyolex®) → ↑ de 24% demonstrado em apenas 4 indivíduos, num total de 39 participantes. Os efeitos clínicos associados incluem sintomas a nível do sistema nervoso central, nomeadamente <b>vertigens, instabilidade da marcha e hemiparesia</b> . Ajustar a dosagem de acetato de eslicarbazepina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Gaston <i>et al.</i> , 2017a)
Hexobarbital	Barbitúrico	Possível inibição do CYP3A4	↓ da "clearance" de hexobarbital	Ensaio clínico com ↓ de 35% da "clearance" de hexobarbital com administração de CBD, em comparação quando o mesmo não é administrado. Os efeitos clínicos associados incluem <b>sonolência, confusão mental e depressão respiratória</b> . Ajustar a dosagem de hexobarbital e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Benowitz <i>et al.</i> , 1980)
Estiripentol	Anticonvulsivante	Inibição CYP2C19	↑ da concentração plasmática de estiripentol	Estudo de fase 1: ↑ de 60% da AUC de estiripentol com administração do CBD (Epidyolex®). Estudo de fase 2: ↑ de 30%. <b>Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica</b> . Ajustar a dosagem de estiripentol e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Morrison <i>et al.</i> , 2019; Qian <i>et al.</i> , 2019; Ben-Menachem <i>et al.</i> , 2020)

**CBD**

Valproato	Anticonvulsivante	Possível inibição do UGT1A9 e UGT2B7	Não se verificou alteração da concentração plasmática	Manutenção dos valores de valproato num ensaio clínico, após ↑ da dose de CBD (Epidyolex®). ↑ de 49% e 55% dos níveis das transaminases ALT e AST, respetivamente. Noutro ensaio clínico, 39% dos pacientes apresentaram trombocitopenia após administração valproato + CBD, sem que os resultados fossem significativos. Avaliar a função hepática antes de administrar CBD e monitorizar a mesma.	(Gaston <i>et al.</i> , 2017a; McNamara <i>et al.</i> , 2020)
<b>Baixo risco</b>					
Rufinamida	Anticonvulsivante	Desconhecido	Desconhecido	A coadministração com CBD (Epidyolex®) não conduziu a alterações significativas dos níveis de rufinamida	(Gaston <i>et al.</i> , 2017b)
Topiramato	Anticonvulsivante	Desconhecido	Desconhecido	A coadministração com CBD (Epidyolex®) não conduziu a alterações significativas dos níveis de topiramato	(Gaston <i>et al.</i> , 2017b)
Zonisamida	Anticonvulsivante	Desconhecido	Desconhecido	A coadministração com CBD (Epidyolex®) não conduziu a alterações significativas dos níveis de zonisamida	(Gaston <i>et al.</i> , 2017b)

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CBD: canabidiol; CYP: citocromo P450; INR: relação do tempo de protrombina do paciente e um valor padrão, do inglês, *international normalized ratio*; UGT: UDP-glucuronosiltransferase.

**Tabela 5.** Interações medicamentosas associadas ao  $\Delta^9$ -THC.

$\Delta^9$ -THC					
Fármaco	Classe farmacológica	Mecanismo de interação	Interações medicamentosas	Observações / sugestões clínicas	Referências
<b>Risco moderado</b>					
Clozapina	Antipsicótico	Indução da CYP1A2	↓ da concentração plasmática de clozapina	Neste estudo observou-se um ↑ dos níveis plasmáticos de clozapina em 230% após interrupção do consumo recreativo da canábis. Durante esse período, o paciente sofreu <b>episódios de alucinação</b> . Ajustar a dosagem de clozapina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Zullino <i>et al.</i> , 2002)
Clorpromazina	Antipsicótico	Possível indução da CYP1A2	↑ da depuração de clorpromazina	Neste ensaio clínico observou-se um ↑ de 50% da depuração de clorpromazina em indivíduos consumidores de canábis para fins recreativos. Ajustar a dosagem de clorpromazina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Chetty <i>et al.</i> , 1994)
Teofilina	Xantina	Indução da CYP1A2	↑ da depuração da teofilina	Em dois ensaios clínicos e num estudo retrospectivo verificou-se um ↑ da depuração da teofilina em 40%, 42% e 48% em indivíduos fumadores de canábis. Ajustar a dosagem de teofilina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Jusko <i>et al.</i> , 1978; Jusko <i>et al.</i> , 1979; Silva <i>et al.</i> , 2020)
Indinavir	Antivírico	Possível inibição da CYP3A4	↓ da concentração plasmática de indinavir	Neste ensaio clínico observou-se que a concentração plasmática de indinavir ↓ 14,1% em indivíduos fumadores de cigarros contendo $\Delta^9$ -THC. Não se verificaram alterações com o uso de dronabinol. Ajustar a dosagem de indinavir e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Kosel <i>et al.</i> , 2002)
<b>Baixo risco</b>					
Nelfinavir	Antivírico	Desconhecido	↓ da concentração plasmática de nelfinavir	Neste ensaio clínico a coadministração com $\Delta^9$ -THC evidenciou um decréscimo da $C_{máx}$ e AUC de nelfinavir, no entanto essas alterações não foram significativas uma vez que a percentagem média dessas variações foi inferior a 10%.	(Kosel <i>et al.</i> , 2002)

Abreviaturas: AUC: área sob a curva, do inglês, *area under the curve*;  $C_{máx}$ : concentração plasmática máxima; CYP: citocromo P450;  $\Delta^9$ -THC: delta-9-tetrahidrocanabinol.

**Tabela 6.** Interações medicamentosas associadas à combinação de  $\Delta^9$ -THC e CBD.

$\Delta^9$ -THC + CBD					
Fármaco	Classe farmacológica	Mecanismo de interação	Interações medicamentosas	Observações / sugestões clínicas	Referências
<b>Risco elevado</b>					
Cetoconazol	Antifúngico	Inibição da CYP3A4	↑ da AUC do $\Delta^9$ -THC e CBD	Neste ensaio clínico observou-se um ↑ das AUC do $\Delta^9$ -THC e do CBD em 82% e 84%, respectivamente, após administração de cetoconazol + Sativex®. Os pacientes apresentaram <b>tonturas, alucinações, delírio, paranoia, taquicardia ou bradicardia com hipotensão</b> . Ajustar a dosagem de cetoconazol e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Stott <i>et al.</i> , 2013; Stout <i>et al.</i> , 2014)
<b>Risco moderado</b>					
Rifampicina	Antibiótico	Indução da CYP3A4	↓ da AUC de $\Delta^9$ -THC e CBD	Neste ensaio clínico observou-se uma ↓ das AUC do $\Delta^9$ -THC e do CBD em 24% e 84%, respectivamente, após administração de rifampicina + Sativex®. Ajustar a dosagem de rifampicina e, se possível, monitorizar os níveis plasmáticos.	(Stott <i>et al.</i> , 2013; Stout <i>et al.</i> , 2014)

Abreviaturas: AUC: área sob a curva, do inglês, *area under the curve*; CBD: canabidiol; CYP: citocromo P450;  $\Delta^9$ -THC: delta-9-tetrahydrocannabinol.