

Mariana Patrícia Gomes da Costa

OS DESAFIOS DO USO MEDICINAL DE CANÁBIS NA EUROPA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Mariana Patrícia Gomes da Costa

OS DESAFIOS DO USO MEDICINAL DE CANÁBIS NA EUROPA

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Mariana Patrícia Gomes da Costa

OS DESAFIOS DO USO MEDICINAL DE CANÁBIS NA EUROPA

Atesto a originalidade do trabalho,



(Mariana Patrícia Gomes da Costa)

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 Cristina Maria San Román Gomes de Pina e coorientação da Professora Doutora Maria Inês de Avelar Lopes Cardoso.

Porto, 2024

RESUMO

A *Cannabis sativa* L. e seus derivados têm uma vasta história de utilização, tanto a nível medicinal como recreativo. É considerada uma das drogas ilícitas mais consumidas a nível mundial e conseqüentemente a comunidade científica tem demonstrado um grande interesse nas potenciais propriedades terapêuticas e aplicações clínicas que têm vindo a aumentar nas últimas décadas, o que fomentou alterações na legislação em diversos países da Europa.

A planta canábis possui um elevado número de compostos com propriedades biológicas e farmacológicas importantes, os canabinoides, capazes de se ligar e ativar recetores no corpo humano e desencadear respostas fisiológicas. Estudos científicos têm demonstrado evidências do potencial terapêutico dos canabinoides presentes na planta e os seus benefícios para o tratamento de diversas patologias.

A evolução da legislação da canábis na Europa tem permitido o estabelecimento de regulamentações para minimizar os riscos associados ao emprego inadequado desta planta e possibilitar o seu uso terapêutico. Com as recentes mudanças legislativas a nível global, em alguns países os produtos derivados da canábis já se encontram comercialmente disponíveis, oferecendo uma abordagem farmacológica alternativa. O uso medicinal da canábis na Europa enfrenta desafios legais, regulamentares, científicos e sociais, e necessita de uma abordagem holística para garantir que os pacientes tenham acesso seguro e eficaz com o uso desta planta e dos seus derivados.

Com a elaboração desta dissertação pretende-se realizar uma pesquisa bibliográfica atual sobre as aplicações medicinais do uso da canábis e os desafios que enfrenta em termos de legislação responsável. Para a elaboração do trabalho precedeu-se a uma revisão da literatura referente às principais propriedades da planta canábis e compostos canabinoides predominantes, vias de administração, aplicações terapêuticas, efeitos adversos, enquadramento regulamentar na Europa e em Portugal, e perspectivas futuras.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; canabinoides; canábis medicinal; uso terapêutico; legislação

ABSTRACT

A *Cannabis sativa* L. and its derivatives have a long history of use, both medicinally and recreationally. It is considered one of the most widely consumed illicit drugs worldwide, and as a result, the scientific community has shown a great interest in its potential therapeutic properties and clinical applications, which have been increasing in recent decades, leading to changes in legislation in several European countries.

The cannabis plant contains a high number of compounds with important biological and pharmacological properties called cannabinoids, which have the ability to activate receptors in the human body and trigger physiological responses. Scientific studies have provided evidence of the therapeutic potential of cannabinoids present in the plant and their benefits for the treatment of various pathologies.

The evolution of cannabis legalization in Europe has allowed for the establishment of regulations to minimize the risks associated with improper use of this plant and enable its therapeutic use. With recent legislative changes globally, cannabis-derived products are already available in the market in some countries, offering an alternative pharmacological approach. The medicinal use of cannabis in Europe faces legal, regulatory, scientific, and social challenges. It requires a holistic approach to ensure that patients have safe and effective access to the use of this plant and its derivatives.

The aim of this dissertation is to conduct a current research on the medicinal applications of cannabis use and the challenges it faces in terms of responsible legislation. In the development of this work, a literature review was conducted on the main characteristics of the cannabis plant and the predominant cannabinoids, routes of administration, therapeutic applications, adverse effects, regulatory framework in Europe and Portugal, and future perspectives.

Keywords: *Cannabis sativa*; cannabinoids; medicinal cannabis; therapeutic use; legislation

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Cristina Pina e coorientadora Professora Doutora Inês Lopes Cardoso pelo apoio e disponibilidade na redação desta dissertação.

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os docentes, pelo crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional, pela aprendizagem proporcionada, disponibilidade e apoio durante o meu percurso académico.

Aos meus colegas de trabalho, que sempre me apoiaram nos momentos difíceis e mostraram disponíveis para assegurar o meu horário quando não podia estar presente.

Aos meus colegas de curso, especialmente às minhas amigas, que tornaram esta jornada muito menos complicada. Juntas, enfrentamos desafios e proporcionamos apoio constante ao longo de todo este percurso.

A todos os meus familiares e amigos, que me acompanharam e apoiaram no decurso desta longa jornada.

Um agradecimento muito especial ao meu marido, aos meus pais, ao meu irmão e à minha avó pelo apoio incondicional, incentivo e confiança que sempre depositam em mim.

Agradeço a cada um de vocês, de forma sincera e eterna.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivação do estudo	3
1.2 Objetivos	3
1.3 Metodologia	3
II. CANNABIS SATIVA E CANABINOIDES	4
2.1 Aspectos botânicos	4
2.2 Práticas de Cultivo	9
2.2.1 Cultivo ao ar livre (“ <i>Outdoor</i> ”)	10
2.2.2 Cultivo em estufa (“ <i>Indoor</i> ”)	11
2.3 Principais constituintes químicos	13
2.3.1 Fitocanabinoides	15
2.3.2 Sistema Endocanabinoide	19
2.3.3 Endocanabinoides	22
2.4 Vias de administração	24
III. USO MEDICINAL DA CANÁBIS	29
3.1 Aplicações terapêuticas	29
3.1.1 Espasticidade associada à esclerose múltipla	31
3.1.2 Profilaxia das náuseas e vômitos associados a quimioterapia / Antiemético	34
3.1.3 Estimulação do apetite	35
3.1.4 Dor crónica	37
3.1.5 Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT)	38
3.1.6 Epilepsia	39
3.1.7 Glaucoma	40
3.1.8 Outras aplicações terapêuticas	41
3.2 Efeitos adversos	43
3.2.1 Agudos	44
3.2.2 Longo Prazo	45

3.3. Contraindicações	47
IV. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR DA CANÁBIS MEDICINAL	48
4.1 Europa.....	49
4.2 Portugal.....	54
V. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	60
VI. BIBLIOGRAFIA	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- A) Planta masculina; B) Planta feminina (Bonini <i>et al.</i> , 2018).....	6
Figura 2- Distinção morfológica entre as variedades de <i>Cannabis sativa</i> (Radoiu <i>et al.</i> , 2020)	7
Figura 3- Tricomas na <i>Cannabis sativa</i> (Bukke, 2021).....	7
Figura 4- Cultivo ao ar livre de <i>Cannabis sativa</i> (Agroportal, 2020).....	10
Figura 5- Cultivo em estufa de <i>Cannabis sativa</i> (Bedrocan, 2023)	12
Figura 6- Estrutura química dos principais fitocanabinoides mais representativos de <i>Cannabis sativa</i> (OPCM, 2023)	15
Figura 7- Sistema endocanabinoide e recetores canabinoides (Cannabis, 2010)	19
Figura 8- Estrutura química dos principais endocanabinoides: anandamida ou N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Seeds, 2023).	23
Figura 9- Aplicações terapêuticas dos canabinoides (Pharma, 2022).....	29
Figura 10- Sativex®: medicamento aprovado e comercializado em Portugal utilizado no tratamento da esclerose múltipla.....	33
Figura 11- Infografia sobre canábis medicinal (Infarmed, 2016).....	56

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação taxonómica da <i>Cannabis sativa</i> L.	5
Tabela 2- Classificação de substâncias estupefacientes.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM: Autorização de Colocação no Mercado

AEA: Anandamida ou N-araquidonoil etanolamina

2-AG: 2-araquidonil glicerol

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico

BPAC: Boas Práticas Agrícolas e de Colheita

CB1: Recetor canabinoide tipo 1

CB2: Recetor canabinoide tipo 2

CBC: Canabicitrol/Canabicromeno

CBD: Canabidiol

CBDV: Canabidivarina

CBG: Canabigerol

CBN: Canabinol

CDN: Comissão de Drogas Narcóticas

CHMP: Comité da Agência Europeia dos Medicamentos para Uso Humano (do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

COX-2: Ciclo-oxigenase-2

CO: Monóxido de Carbono

CO₂: Dióxido de Carbono

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DS: Síndrome de *Dravet* (do inglês *Dravet syndrome*)

EM: Esclerose Múltipla

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EMT: Transportador Membranar de Endocanabinoides (do inglês *endocannabinoid membrane transporter*)

EU: União Europeia (do inglês *European Union*)

EUA: Estados Unidos da América

FAAH: Hidrolase da amida de ácidos gordos (do inglês *fatty acid amide hydrolase*)

FDA: Administração de Drogas e Alimentos (do inglês *Food and Drug Administration*)

GABA: Ácido γ -aminobutírico (do inglês *γ -aminobutyric acid*)

GPR: Recetor acoplado à proteína G (do inglês *G protein receptor*)

GTS: Síndrome de *Gilles de la Tourette* (do inglês *Gilles de la Tourette syndrome*)

HAPs: Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

HDL: Lipoproteínas de alta densidade (do inglês *high density lipoprotein*)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês *human immunodeficiency virus*)

5-HTR: Recetor de serotonina ou 5-hidroxitriptamina (do inglês *5-hydroxytryptamine receptor*)

IFN: Interferão

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

LGS: Síndrome de *Lennox Gastaut* (do inglês *Lennox Gastaut syndrome*)

MAGL: Monoacilglicerol lipase

MAPK: Proteína cinase ativada por mitógenos (do inglês *mytogen activated protein kinase*)

NH₃: Amónia

ONU: Organização das Nações Unidas

PVP: Preço de Venda ao Público

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SEC: Sistema Endocanabinoide

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

Δ -8-THC: delta-8-tetrahydrocannabinol

Δ -9-THC: delta-9-tetrahydrocannabinol

UVB: Radiação Ultravioleta B

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês *vascular endothelial growth factor*)

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem-se dedicado à pesquisa e desenvolvimento de novas propriedades terapêuticas, visando criar medicamentos com melhor eficácia, segurança e menos efeitos colaterais, constituindo uma nova política para compreender e desenvolver novos fármacos.

A *Cannabis sativa* L. é uma planta ancestral e versátil cuja origem remonta às primeiras sociedades humanas do Extremo Oriente. Tem sido usada para fins medicinais no tratamento de vários distúrbios físicos e mentais, mas também para fins recreativos, com propósitos religiosos, como alimento para obter fibras têxteis e para produzir papel de cânhamo (Andre *et al.*, 2016; Charitos *et al.*, 2021).

Atualmente, a canábis é uma planta amplamente estudada a nível químico, devido ao grande número de compostos com propriedades biológicas e farmacológicas relevantes. É constituída por uma variedade de componentes químicos, como os canabinoides, terpenos, flavonoides e alcaloides. Estão descritos mais de 100 canabinoides, apresentando-se como os mais ativos e responsáveis pelas suas propriedades psicoativas e medicinais. Os mais relevantes e investigados ao nível da perspetiva científica e farmacológica são o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ -9-THC) sendo o mais potente e causador de efeitos psicoativos, e o canabidiol (CBD) possuindo propriedades medicinais. Estas moléculas detêm a capacidade de ativação dos recetores canabinoides (CB1 e CB2) no organismo humano, conjuntamente com os endocanabinoides (moléculas de ligação endógenas) e respetivas enzimas envolvidas no seu metabolismo, formando o sistema endocanabinoide (SEC). Este, encontra-se distribuído em diversas áreas do organismo e é responsável por induzir respostas fisiológicas. As evidências do uso medicinal de canábis remontam há milhares de anos. Estudos científicos têm demonstrado o potencial terapêutico dos canabinoides presentes na planta assim como os seus benefícios para o tratamento de várias patologias, abrangendo a prevenção de náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia, estimulação do apetite em portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)/Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), controlo da espasticidade na esclerose múltipla, modulação da dor e epilepsia (Andre *et al.*, 2016; ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017; Bonini *et al.*, 2018; EMCDDA, 2018).

No entanto, o consumo de compostos canabinoides com finalidades terapêuticas pode estar relacionado com um conjunto de consequências indesejáveis e imprevisíveis como por exemplo a psicoatividade e o risco de abuso e dependência, sendo um tema bastante controverso. Vários relatos têm demonstrado vantagens na utilização de canábis para fins terapêuticos em vários países, havendo a necessidade de mais estudos de potenciais aplicações medicinais para demonstrar a sua importância clínica. Deste modo, um dos principais objetivos é encontrar o equilíbrio entre os benefícios provenientes da utilização da canábis e os efeitos colaterais decorrentes do consumo crônico e dosagens elevadas (Pamplona, 2014; Andre *et al.*, 2016).

O uso ilegal de canábis é enorme na Europa e os desafios da legalização das aplicações clínicas do seu uso para fins medicinais, são tema atual de discussão política e médica. É essencial a interpretação e o cumprimento da regulamentação para que sejam colocados no mercado produtos contendo canabinoides que demonstrem segurança, qualidade e eficácia (Baptista-Leite e Ploeg, 2018; EMCDDA, 2018).

Em alguns países europeus, como a Holanda, Alemanha, Itália, República Checa e Croácia, já existia regulamentação para os fármacos extraídos de plantas. Em Portugal, foi legalizado o uso terapêutico em 2018 com a instituição da Lei nº33/2018 de 18 de julho e respetiva regulamentação pelo Decreto-lei nº8/2019 de 15 de janeiro, que determinam as normas legais para o uso de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis para finalidades medicinais. Assim, estes fármacos passaram a ser prescritos como tratamento de segunda linha, devendo ser restritos a situações de pacientes refratários a abordagens terapêuticas convencionais com medicamentos autorizados ou quando provocam efeitos adversos relevantes. A dispensa deve ser efetuada por meio de uma receita médica especial e exclusivamente em farmácia (Diário da República, 2018; EMCDDA, 2018; Correira-da Silva *et al.*, 2019).

1.1 Motivação do estudo

O uso medicinal da canábis é um tema atual e cada vez mais pertinente, especialmente no que respeita à sua legalização e uso para potenciais utilizações medicinais, efeitos adversos produzidos e sua segurança, sendo um assunto que incita polémica e que justifica a necessidade de investigação de forma a demonstrar a sua importância clínica. O farmacêutico comunitário assume um papel crucial no uso medicinal da canábis, na medida em que começam a surgir questões por parte dos utentes assim como prescrições médicas, e enquanto especialista do medicamento possui competência e conhecimento técnico-científico para a dispensa e informação do uso adequado da canábis medicinal, intervindo de forma a garantir qualidade, segurança e eficácia da farmacoterapêutica.

1.2 Objetivos

Esta dissertação teve como objetivo principal a realização de um trabalho baseado numa pesquisa bibliográfica atual sobre as aplicações medicinais do uso da planta canábis e os desafios que enfrenta em termos de legislação responsável na Europa.

1.3 Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos sobre o tema nas bases de dados de referência *MEDLINE/PubMed*, *Science Direct e b-on*, livros obtidos pelo motor de busca *Google*, jornais e revistas. Foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “*Cannabis sativa*”, “canabinoides”, “canábis medicinal”, “uso terapêutico” e “legislação”. Os critérios de inclusão foram o respeito pelas palavras-chave, artigos científicos escritos em Português ou Inglês e o acesso aos artigos na sua versão completa. A pesquisa efetuada abrange um intervalo de tempo extenso tendo sido incluídos artigos mais antigos porque continham informação relevante para o tema.

Para além das fontes referidas, foram consultadas as páginas web do INFARMED, EMA e Diário da República facultando informação acerca do enquadramento legal atual e o acesso a informação atualizada sobre substâncias e preparações à base da planta da canábis.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada ao longo de todo este trabalho de Outubro de 2022 a Julho de 2023.

II. CANNABIS SATIVA E CANABINOIDES

2.1 Aspetos botânicos

A *Cannabis sativa* L. é uma planta herbácea anual originária da Ásia Central que cresce de forma subspontânea em diferentes áreas geográficas, maioritariamente nas regiões tropicais e zonas temperadas. É reconhecida pelos seus compostos canabinoides, que lhe conferem um grande potencial terapêutico (Honório *et al.*, 2006; Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Amaral *et al.*, 2020).

É popularmente conhecida como “cânhamo da Índia”, maconha, marijuana, *hashish*, charas, ganja e sinsemila. *Hashish* (haxixe) e charas são os termos utilizados para descrever a resina seca extraída das flores de plantas femininas que apresentam uma maior concentração de componentes psicoativos (cerca de 10 a 20%). Ganja e sinsemila referem-se ao material seco encontrado nas partes superiores das plantas femininas com um teor de 5-8% de compostos psicoativos. Bhang e marijuana são produtos que contêm uma menor quantidade de substâncias psicoativas, variando entre 2-5%, sendo obtidos a partir da restante planta (Gonçalves & Schlichting, 2014; Andre *et al.*, 2016).

A palavra "*Cannabis*" deriva da palavra "cana", enquanto "*sativa*" significa "semeada", indicando que a planta é cultivada a partir de sementes (Frag & Kayser, 2017).

A classificação taxonómica da planta canábis tem sido objeto de revisões ao longo do tempo, com o objetivo de melhorar determinadas características. No entanto, o assunto foi gerando inúmeros debates tornando-o mais enigmático, não existindo uma conclusão definitiva. Em 1753, foi realizada a classificação desta espécie pelo botânico sueco Carl Linnaeus (Tabela 1). Posteriormente, foram distinguidas três espécies dentro do género *Cannabis*, que se diferenciam essencialmente em aspetos morfológicos, em termos de altura e quantidade de moléculas psicoativas, a *Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* Lamarck e *Cannabis ruderalis* Janish (Figura 2). Mais tarde, a *C. sativa* foi considerada por outros autores como espécie única, diferenciando-se apenas num nível subespecífico. Anos depois, em 1976, a *C. sativa* foi dividida em duas subespécies, *sativa* e *indica*, considerando a *C. sativa* subsp. *sativa* var. *sativa*, *C. sativa* subsp. *sativa* var. *spontama*, *C. sativa* subsp. *indica* var. *indica*, e *C. sativa* subsp. *indica* var. *kafiristanica* como subespécies da *Cannabis sativa* L.. De momento, aceita-se que o

gênero *Cannabis* é monotípico e assume-se apenas uma espécie, a *C. sativa* (Chandra *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017; Bonini *et al.*, 2018; Walsh *et al.*, 2021).

Tabela 1- Classificação taxonômica da *Cannabis sativa* L. (ElSohly *et al.*, 2017).

<i>Categoria</i>	<i>Denominação</i>
<i>Reino</i>	Plantae (planta)
<i>Subreino</i>	Tracheobionta (plantas vasculares)
<i>Subdivisão</i>	Spermatophyta (plantas com sementes)
<i>Divisão</i>	Magnoliophyta (plantas com flores)
<i>Classe</i>	Magnoliopsida (dicotiledôneas)
<i>Subclasse</i>	Hamamelididae
<i>Ordem</i>	Urticales
<i>Família</i>	<i>Cannabaceae</i>
<i>Gênero</i>	<i>Cannabis</i>
<i>Espécie</i>	<i>C. sativa</i>
<i>Abreviação taxonômica</i>	L.
<i>Subespécie</i>	<i>sativa, indica, ruderalis</i>

A *Cannabis sativa*, pertence à família *Cannabaceae* juntamente com o gênero *Humulus* (lúpulo), sendo reconhecida como uma planta anual e de floração dioica (possui flores masculinas e femininas em plantas distintas) (Figura 1). Ambas produzem quantidades aproximadas de canabinoides, no entanto apenas a planta feminina fornece a resina ativa (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Gonçalves & Schlichting, 2014). As plantas femininas são mais robustas e têm as suas flores associadas a cachos de maior densidade. As plantas masculinas morrem após a libertação do pólen, ao contrário das femininas que se mantêm até as suas sementes amadurecerem, morrendo após a sua libertação (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Farag & Kayser, 2017; Bonini *et al.*, 2018).



Figura 1- A) Planta masculina; B) Planta feminina (Bonini *et al.*, 2018).

Esta espécie, geralmente exibe caules eretos, angulosos, ramificados, têm sulcos com interior lenhoso e podem atingir até 6 metros de altura, dependendo de fatores genéticos e ambientais. É uma planta com uma forte raiz principal, as folhas são verdes e palmadas, normalmente possuem cinco a sete folíolos e têm na sua superfície tricomas resinosos dispersos. As margens das folhas da canábis são caracteristicamente serrilhadas, sendo uma das características distintivas da planta podendo variar entre as diferentes espécies de canábis (Figura 2). As inflorescências consistem em numerosas cabeças de flores que podem ser encontradas em longos caules a partir de cada axila da folha. As flores masculinas (estames) possuem cinco tépalas amarelado-esverdeado e cinco estames e não apresentam pétalas, inflorescências axilares ou terminais. As flores femininas (pistilos) são quase sésseis, encontram-se aos pares e germinam nas axilas ou terminais produzindo um fruto liso (semente), cinza-acastanhado, que é propagado pela predação das aves (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Farag & Kayser, 2017; Bonini *et al.*, 2018).

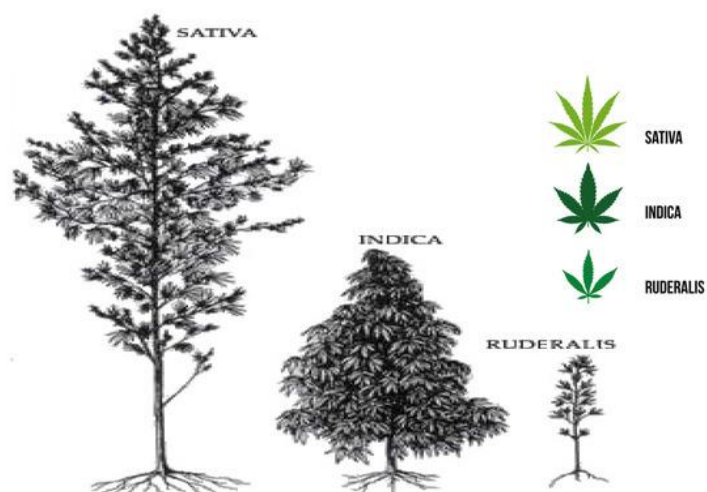


Figura 2- Distinção morfológica entre as variedades de *Cannabis sativa* (McPartland, 2018).

Além disso, como já referido anteriormente, a *Cannabis sativa* possui uma abundância de tricomas (Figura 3), estruturas microscópicas presentes nas folhas, brácteas e caules da planta, com relevância como produtores de compostos químicos (Happyana *et al.*, 2013; Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018).



Figura 3- Tricomas na *Cannabis sativa* (Bukke, 2021).

Estes podem ser divididos em duas classes: tricomas glandulares e tricomas não glandulares. Os tricomas glandulares são constituídos por um conjunto de células especializadas com funções específicas, em particular as células produtoras de substâncias secretoras e as células localizadas no caule ou pedúnculo. Pelo contrário, os

tricomas não glandulares não produzem canabinoides nem terpenos (Andre *et al.*, 2016; Farag & Kayser, 2017).

Os tricomas glandulares apresentam diferentes fases secretoras, distinguindo-se consoante a coloração. A glândula secretora madura é translúcida, apresentando nesta fase um conteúdo mais alto de canabinoides. Quando se encontram amarelados ou castanhos correspondem a glândulas envelhecidas (Andre *et al.*, 2016).

As plantas masculinas possuem pouco interesse a nível medicinal devido ao desenvolvimento reduzido de tricomas glandulares, que conseqüentemente, sintetizam uma baixa quantidade e número de canabinoides ou terpenos (Happyana *et al.*, 2013; Farag & Kayser, 2017).

A classificação dos tricomas glandulares divide-se em três tipos: bulbosos, sésseis e capitados. Na planta canábis, o THC é acumulado nas cabeças (glândulas) dos tricomas sésseis e capitados sendo este último o que contém menor quantidade (Happyana *et al.*, 2013; Andre *et al.*, 2016; Farag & Kayser, 2017; Farag *et al.*, 2017).

Estes tricomas glandulares constituem o principal e exclusivo local de armazenamento da maioria dos canabinoides. Os fitocannabinoides presentes nos tricomas glandulares são responsáveis pela defesa e interação com herbívoros e pragas, e os terpenos, pelo odor típico da *Cannabis sativa* (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018).

A quantidade de fitocannabinoides da *C. sativa* é influenciada por fatores ambientais específicos tais como: humidade, radiação ultravioleta, temperatura, nutrientes presentes no solo e parasitas. Um clima com baixa humidade, chuvas escassas e ensolarado é o ideal para o desenvolvimento de plantas ricas em canabinoides. A humidade e a temperatura desempenham um papel fundamental na determinação da quantidade de canabinoides presentes. Quando a planta canábis é exposta a altos níveis de radiação ultravioleta (UVB 280nm - 315nm), ocorre uma produção aumentada de Δ -9-THC. Este composto é mais resistente e estável às radiações UVB comparativamente a outros canabinoides, que tendem a degradar mais facilmente quando expostos às radiações UVB (Bonini *et al.*, 2018).

Os fitocannabinoides e diversos terpenos (pineno, limoneno, mirceno, borneol e outros), presentes nas folhas e flores desta planta, representando aproximadamente 10% do teor

de resina segregada pelos tricomas da planta feminina, servem de barreira à perda de água, tendo ainda a função de bloquear fontes de poluição ambiental. Especialmente na planta feminina, conhecida pelas suas características aromáticas, muitos terpenos produzidos são reconhecidos por apresentarem propriedades repelentes de insetos e por auxiliarem na eliminação do crescimento da vegetação circundante. A sua síntese é influenciada por fatores ambientais, aumentando com a exposição solar e diminuindo com a fertilidade do solo. A resina dos tricomas glandulares pode ainda apresentar propriedades antibióticas e antifúngicas (Bonini *et al.*, 2018).

2.2 Práticas de Cultivo

O grande interesse no cultivo da *Cannabis sativa* decorre principalmente das reconhecidas propriedades farmacológicas dos canabinoides e terpenos biossintetizados pela planta (Micalizzi *et al.*, 2021).

Atualmente, em alguns países, o cultivo e uso medicinal da *Cannabis sativa* são considerados ilegais e proibidos (exceto aquando de autorização para fins de pesquisa e uso farmacêutico), devido ao efeito psicoativo do THC que pode causar ansiedade, alteração perceptiva e défices cognitivos. O CBD é um dos principais canabinoides, encontrando-se em maior concentração nas inflorescências da planta. Ao contrário do THC, o CBD não possui efeitos psicoativos significativos, e tem sido objeto de estudos graças às suas propriedades medicinais e terapêuticas (Micalizzi *et al.*, 2021).

Como já referido anteriormente, a concentração de canabinoides na planta é influenciada por elementos genéticos e condições relativas ao ambiente. Porém, existem fatores adicionais que também afetam o teor psicoativo da planta, nomeadamente o período de crescimento (desenvolvimento e transformação da planta) e o processamento da amostragem (Micalizzi *et al.*, 2021).

O cultivo da *Cannabis sativa* pode ser realizado através de dois métodos: cultivo ao ar livre “*Outdoor*” e em estufa “*Indoor*”. Cada método apresenta diferenças específicas, principalmente em relação aos ciclos de crescimento e às condições de cultivo (Farg & Kayser, 2017).

É importante destacar que os dois métodos de cultivo mencionados são apenas permitidos para a obtenção da planta de canábis com finalidade medicinal, e todas as

entidades envolvidas no seu cultivo devem estar devidamente licenciadas, cumprindo as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC) (HMPC, 2006).

2.2.1 Cultivo ao ar livre (“*Outdoor*”)

Esta forma de cultivo (Figura 4) é a mais usada desde a antiguidade, sendo no presente aplicada para a obtenção de sementes de canábis ou fibra de cânhamo ou com finalidade industrial, que possuam uma concentração inferior a 0,2% de THC (Ribeiro, 2014; ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).



Figura 4- Cultivo ao ar livre de *Cannabis sativa* (Agroportal, 2020).

A planta de canábis pode ser propagada através de sementes e o seu ciclo de vida é concluído num período de 4 a 6 meses, dependendo da estação da plantação e da espécie, podendo atingir até 6 metros de altura em condições ideais de crescimento. Algumas espécies de canábis hermafroditas foram desenvolvidas especificamente para a produção industrial de cânhamo, permitindo obter colheitas mais uniformes. Os meses ideais para esta forma de cultivo são entre o final de Março e o início de Abril sendo a localização preferencial em regiões caracterizadas por clima quente e ameno entre os quais os continentes África, Ásia e América (Ribeiro, 2014; ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).

O método de cultivo é dividido em várias fases. A fase de “germinação” que geralmente tem uma duração de 3 a 7 dias. Seguindo-se a fase de “mudança” sendo concluída num período de 2 a 3 meses. A fase seguinte de “crescimento vegetativo” da planta caracteriza-se pelo aumento da biomassa e crescimento total em dias longos, com a duração de 2 a 8 semanas sendo possível reconhecer o género da planta nesta fase. Como a concentração de THC é diferente dependendo do género da planta tornou-se necessário retirar as plantas masculinas da plantação de forma a prevenir a fertilização cruzada (ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).

A fase “reprodutiva” inicia-se no Verão quando a planta é exposta a durações diurnas curtas, de cerca 12 a 14 horas, dependendo da sua latitude e origem genética. Caracteriza-se fundamentalmente pela floração e exposição solar e tem a duração de 6 a 12 semanas (Farag & Kayser, 2017).

Após o amadurecimento e a polinização das flores masculinas, as flores femininas morrem diretamente. As sementes resultantes da fertilização cruzada durante a floração apresentam combinações de características de ambos os progenitores (Farag & Kayser, 2017).

A *C. sativa* pode ser cultivada com sucesso através deste método de cultivo externo, permitindo obter plantas com maior quantidade de biomassa comparativamente às plantas cultivadas internamente. No entanto apresenta desvantagens, passando pela limitação no controlo das condições de crescimento e diversidade química das plantas (ElSohly *et al.*, 2017).

2.2.2 Cultivo em estufa (“Indoor”)

A síntese de compostos canabinoides ocorre unicamente a partir da planta da canábis, tendo sido produzidas espécies com composições químicas particulares, para várias utilizações farmacêuticas e industriais (Farag & Kayser, 2017).

O cultivo em estufa (Figura 5) é empregue para aumentar a potência da resina e evitar o crescimento indesejado de plantas masculinas (Farag & Kayser, 2017).



Figura 5- Cultivo em estufa de *Cannabis sativa* (Bedrocan, 2023).

As flores femininas da canábis produzem uma abundância de tricomas glandulares de resina que segregam um óleo essencial rico em canabinoides e terpenos. O principal impulso no melhoramento da canábis com finalidades terapêuticas ou recreativas é a seleção de modo a aumentar a produção desses componentes na resina. As espécies de canábis, são cuidadosamente selecionadas com base em características desejáveis e altamente valorizadas para determinada finalidade, permitindo cruzamentos entre indivíduos relacionados para preservar as características pretendidas (ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).

Este método de cultivo permite um controlo completo do ciclo de vida da planta em condições ambientais controladas como os níveis de temperatura, humidade, luminosidade, concentração de CO₂ e circulação de ar, garantindo o conhecimento do perfil químico da planta, sendo útil quando se destina a fins farmacêuticos e medicinais. Todo o processo é cuidadosamente regulado, desde o crescimento até à colheita e garantia da qualidade do produto, com uma duração média de 6 a 8 semanas. Para controlar a floração e a biomassa das plantas, esta forma de cultivo requer luz artificial e gás CO₂ comprimido para a fotossíntese, e deve contar com um sistema eficaz no fornecimento de nutrientes e oxigénio, que suporta o crescimento das plantas (ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).

No entanto, existem algumas técnicas diferentes que foram propostas para o cultivo “indoor” de canábis, por exemplo, a técnica de aeroponia, a técnica aerada em pé e a

técnica de filme nutritivo. Para que este método de cultivo seja concluído com sucesso pode recorrer-se a um sistema hidropónico de forma a fornecer nutrientes de um modo eficaz (sendo a solução nutritiva melhor absorvida dentro do intervalo de pH 5,5-6,5) e oxigénio necessários ao crescimento das plantas. Para garantir o cultivo do género, as plantas femininas vegetativas seletivas são usadas para realizar clones. Posteriormente, os clones são mantidos em condições ambientais controladas em sala de cultivo durante a fase vegetativa (fotoperíodo de 18H/dia) e durante a fase de floração (fotoperíodo de 12H/dia) (ElSohly *et al.*, 2017; Farag & Kayser, 2017).

2.3 Principais constituintes químicos

A *Cannabis sativa* L. é uma espécie botânica detentora de uma composição química complexa, o que resulta do seu vasto número de compostos naturais, que têm vindo a aumentar nas últimas décadas. Atualmente estão identificados aproximadamente 565 compostos diferentes presentes na planta, dos quais, até à data, 120 foram classificados como fitocanabinoides, sendo os principais constituintes químicos (Chandra *et al.*, 2017; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Além destes, há uma ampla diversidade de compostos químicos presentes nesta planta, abrangendo praticamente todas as classes de compostos, como terpenos, hidrocarbonetos, esteroides, flavonoides, alcaloides e outros (Farag & Kayser, 2017).

As propriedades farmacológicas dos canabinoides, reconhecidos como os compostos mais ativos, têm sido amplamente investigadas, no entanto os restantes compostos presentes na planta canábis também se encontram associados a propriedades benéficas para a saúde (Andre *et al.*, 2016).

Devido à enorme controvérsia em torno do uso medicinal da canábis, tem havido um constante fluxo de estudos e descobertas significativas para a compreensão e fundamentação do seu uso. Uma das descobertas mais recentes foi a identificação dos recetores canabinoides, revelando a existência de canabinoides endógenos com funções fisiológicas altamente específicas. Esta descoberta é de extrema importância para a compreensão dos potenciais efeitos e benefícios da canábis em contexto medicinal (Varelas *et al.*, 2015; Amaral *et al.*, 2020).

A designação “canabinoide” é atribuída a todos os compostos químicos, sejam eles de origem natural ou sintética, capazes de criar ligação e ativar os recetores canabinoides presentes no corpo humano conhecidos como CB1 e CB2. Estes recetores, em conjunto com moléculas endógenas, os endocanabinoides, e as correspondentes enzimas compõem o SEC, que exerce um papel fulcral na regulação de diversas funções fisiológicas do organismo humano. Assim, considerando a sua influência nestas funções, o sistema endocanabinoide revela um potencial terapêutico significativo no tratamento de várias patologias, resultando daí a sua importância (Varelas *et al.*, 2015; Amaral *et al.*, 2020).

Os canabinoides desempenham um papel crucial como mensageiros químicos no organismo. Atualmente, pela elevada diversidade expandiu-se a classificação para canabinoides endógenos e exógenos, identificando-se 3 tipos distintos:

- Os Fitocanabinoides ou canabinoides exógenos, são compostos de origem vegetal, metabolitos secundários originários da planta canábis. Após o seu consumo, interagem com recetores canabinoides específicos, gerando efeitos físicos e psicológicos. São exemplos o Δ^9 -THC e o CBD (Breijyeh *et al.*, 2021).
- Os Endocanabinoides ou canabinoides endógenos são sintetizados de forma natural pelo organismo, ligam-se aos recetores canabinoides com a função de regulação de funções fisiológicas como a temperatura corporal, apetite, sono, diminuição do limiar da dor, humor e controlo de funções cognitivas. Encontram-se a nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). São exemplos a anandamida (AEA) e o 2-AG (2-araquidonil glicerol) produzidos por mamíferos (Andre *et al.*, 2016).
- Os Canabinoides sintéticos são substâncias derivadas da planta canábis, sintetizados e desenvolvidos em laboratório a partir de uma substância pré-existente, que se ligam aos recetores canabinoides no organismo. Os canabinoides sintéticos de maior destaque são o dronabinol (análogo do THC), nabilona e o rimonabanto. Estas substâncias são frequentemente utilizadas com finalidade recreativa e podem apresentar toxicidade elevada (Pamplona, 2014; Varelas *et al.*, 2015; Andre *et al.*, 2016; EMCDDA, 2017; Pereira *et al.*, 2022).

2.3.1 Fitocanabinoides

Mais de 500 compostos naturais foram identificados na *Cannabis sativa*, entre os quais mais de uma centena foram reconhecidos como fitocanabinoides, os seus principais constituintes (Figura 6) (Bonini *et al.*, 2018).

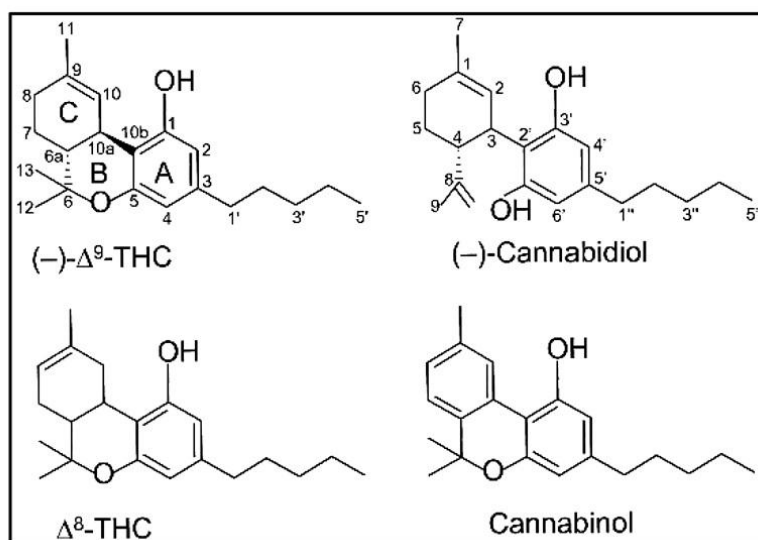


Figura 6- Estrutura química dos principais fitocanabinoides mais representativos de *Cannabis sativa* (OPCM, 2023b).

A designação “fito” (significa planta), canabinoides deve-se ao facto de serem produzidos naturalmente pela planta. Do ponto de vista químico, os fitocanabinoides são compostos lipofílicos, cuja organização química é formada por uma estrutura de 21 ou 22 átomos de carbono (com grupos carboxílicos), e possuem geralmente 3 anéis (ciclohexeno, tetrahidropirano e benzeno) e uma cadeia alifática lateral. Possuem na sua composição alquilresorcinol e porções de monoterpene (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Breijyeh *et al.*, 2021; Walsh *et al.*, 2021).

Os fitocanabinoides são classificados como canabinoides neutros e ácidos, de acordo com a ausência ou presença de grupo carboxílico respetivamente. Na *Cannabis sativa* os canabinoides são sintetizados e armazenados na forma de ácidos canabinoides. Posteriormente sofrem descarboxilação passando às suas formas neutras, por exposição ao calor ou à luz (Bonini *et al.*, 2018; Walsh *et al.*, 2021).

Especialmente nas plantas femininas, os fitocanabinoides acumulam-se na cavidade secretora dos tricomas glandulares principalmente nas partes superiores (Breijyeh *et al.*, 2021).

Os fitocanabinoides são conhecidos pelos seus efeitos fisiológicos e muitas vezes psicoativos (Breijyeh *et al.*, 2021). Consideram-se os de maior importância, abundância e os mais conhecidos em termos científicos, o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), e o canabidiol (CBD) (Figura 6). Estes possuem eficácia farmacológica comprovada, sendo a sua concentração diferente dependendo da localização (caule, folhas ou flores) do teor de humidade, luminosidade e do solo (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Alves *et al.*, 2020).

O Δ -9-THC é o canabinoide mais importante com ação psicoativa, sendo a potência de uma amostra de canábis determinada a partir da concentração deste composto. Por outro lado, o CBD não possui propriedades psicoativas nem potencial de abuso, mas está presente em elevadas concentrações na planta. O CBD é o mais abundante, sendo responsável por efeitos terapêuticos mais seguros. Este tem sido objeto de investigação para avaliar as suas possíveis aplicações clínicas (Pereira *et al.*, 2022).

No que diz respeito a outros canabinoides presentes na planta, é importante mencionar o delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC), resultado de isomerização ácida do Δ -9-THC. O Δ -8-THC possui propriedades farmacológicas ativas muito similares ao Δ -9-THC, apesar de se encontrar em concentrações muito menores. O canabinol (CBN) é resultado da decomposição do Δ -9-THC devido à sua exposição ao calor e/ou luz. O CBN possui propriedades psicoativas, apesar de se considerar pouco ativo. Estes compostos são sintetizados a partir de um precursor comum, o ácido canabigerólico. O Δ -9-THC e o Δ -8-THC mimetizam a ação da AEA (neurotransmissor produzido no organismo). Existem outros canabinoides presentes em menor abundância com relevância a nível farmacológico: canabidivarina (CBDV), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC) e o canabicitol (CBC) (Varelas *et al.*, 2015; Bonini *et al.*, 2018; Breijyeh *et al.*, 2021).

Os fitocanabinoides foram estudados isoladamente e em conjunto, tendo-se observado um potencial efeito sinérgico designado “efeito entourage”, uma vez que os efeitos da planta canábis são mais eficazes em conjunto do que isoladamente (Pereira *et al.*, 2022).

• **Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)**

O Δ -9-THC é o composto principal e abundante na planta canábis, sendo responsável pelos efeitos psicoativos associados ao seu consumo. Apresenta propriedades hidrofóbicas, o que o torna altamente lipossolúvel. Esta característica distingue a sua distribuição e eliminação em relação a outras drogas. Devido à sua alta lipossolubilidade, o Δ -9-THC é facilmente absorvido e distribuído nos tecidos do corpo, incluindo o cérebro, onde produz seus efeitos psicoativos (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Russo, 2011; Bonini *et al.*, 2018).

Diversos estereoisómeros do Δ -9-THC, produtos de degradação resultantes de reações enzimáticas ocorrem como constituintes menores desta classe. Este composto é quimicamente instável e a sua degradação é principalmente oxidativa (Bonini *et al.*, 2018). Relativamente à perspectiva farmacológica, Δ -9-THC apresenta compatibilidade com os recetores CB1 e CB2 podendo ativá-los, mas de uma forma menos intensa, comportando-se como um agonista parcial. Este composto apresenta mais afinidade para os recetores CB1, demonstrando o seu papel como modulador de efeitos psicoativos. A sua ligação aos recetores CB2 proporciona efeitos a nível imunológico e anti-inflamatórios. Os efeitos psicoativos desta substância incluem ansiedade, paranoia, distúrbios cognitivos e de percepção. Estes efeitos mediados pelo recetor CB1 são causados pela perturbação da neurotransmissão ácido aminobutírico (GABA)/glutamato (principais neurotransmissores inibitório e excitatório, respetivamente) e libertação de dopamina. Geralmente, estes efeitos caracterizam-se como agudos, autolimitados e transitórios. Após a administração de Δ -9-THC, também foram descritos efeitos de diminuição da atividade motora e catalepsia, hipotermia, alívio da dor (analgésico) e aumento do apetite (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018).

• **Canabidiol (CBD)**

O CBD é um dos principais compostos encontrados na planta canábis e é conhecido por não ter efeitos psicoativos. A ausência destes efeitos confere-lhe uma relevância especial para o desenvolvimento de fármacos, destacando-se pelos seus efeitos benéficos numa variedade de doenças. Deste modo, o CBD é visto como uma escolha segura para uso com fins medicinais (Andre *et al.*, 2016; Morales *et al.*, 2019).

O CBD atua ainda como um composto capaz de reduzir os efeitos colaterais do THC (como alterações psicológicas, ansiedade e pânico) e aumentar a segurança dos derivados da planta canábis (Andre *et al.*, 2016).

Apesar das semelhanças estruturais relativamente ao Δ -9-THC, o CBD apresenta uma baixa afinidade para ambos os recetores canabinoides (CB1 e CB2), agindo como um modulador alostérico negativo, especialmente para os CB1 (Bonini *et al.*, 2018).

O CBD é capaz de interagir com diversos alvos biológicos específicos, exercendo várias respostas farmacológicas. Este pode-se ligar ao recetor da serotonina, a recetores de glicina, a recetores de adenosina, a recetores opioides, a recetores nicotínicos de acetilcolina, e a recetores não canabinoides acoplados à proteína G, entre outros. Estas interações com diferentes recetores proporcionam uma ampla gama de potenciais efeitos e benefícios para o organismo como efeito analgésico, anti-inflamatório, ansiolítico, anticonvulsivante, antiemético, antioxidante, neuroprotetor e antitumoral (Bonini *et al.*, 2018; Morales *et al.*, 2019; Alves *et al.*, 2020).

• **Delta-8-Tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC)**

O Δ -8-THC é um produto de oxidação do Δ -9-THC. É um canabinoide psicoativo, sendo menos potente do que Δ -9-THC e encontrando-se em muito menor abundância na planta canábis. As suas características farmacológicas são muito semelhantes às do Δ -9-THC. É um análogo do Δ -9-THC, mas com maior estabilidade química, diferindo apenas na posição da dupla ligação que leva a efeitos diferentes (Honório *et al.*, 2006; Bonini *et al.*, 2018).

Relativamente à interação com os recetores CB1 e CB2, o Δ -8-THC é considerado um agonista parcial destes recetores, ligando-se parcialmente, isto é, de uma forma menos intensa do como o Δ -9-THC, levando a efeitos psicoativos mais leves (Honório *et al.*, 2006; Bonini *et al.*, 2018).

• **Canabinol (CBN)**

O CBN foi o primeiro fitocanabinoide identificado na canábis. É um produto de degradação do THC sendo encontrado principalmente na planta envelhecida. É um composto muito estável relativamente a degradação oxidativa. A sua concentração é

dependente da idade e das condições de armazenamento (Bonini *et al.*, 2018; Walsh *et al.*, 2021).

Apresenta pouca afinidade para os recetores CB1 e CB2, considerando-se um fraco agonista destes recetores. Em comparação com o THC, o CBN revela maior afinidade para os recetores CB2 do que para os CB1, afetando mais as células do sistema imunológico do que as do SNC. Desta forma, o CBN possui efeitos psicoativos mais leves (Andre *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Walsh *et al.*, 2021).

2.3.2 Sistema Endocanabinoide

Há vários anos, os benefícios terapêuticos da *Cannabis sativa* e de seus compostos têm sido reconhecidos e a investigação sobre as características desta planta despoletou a descoberta de um sistema endocanabinoide (SEC) (Figura 7) (Fonseca *et al.*, 2013; Andre *et al.*, 2016).

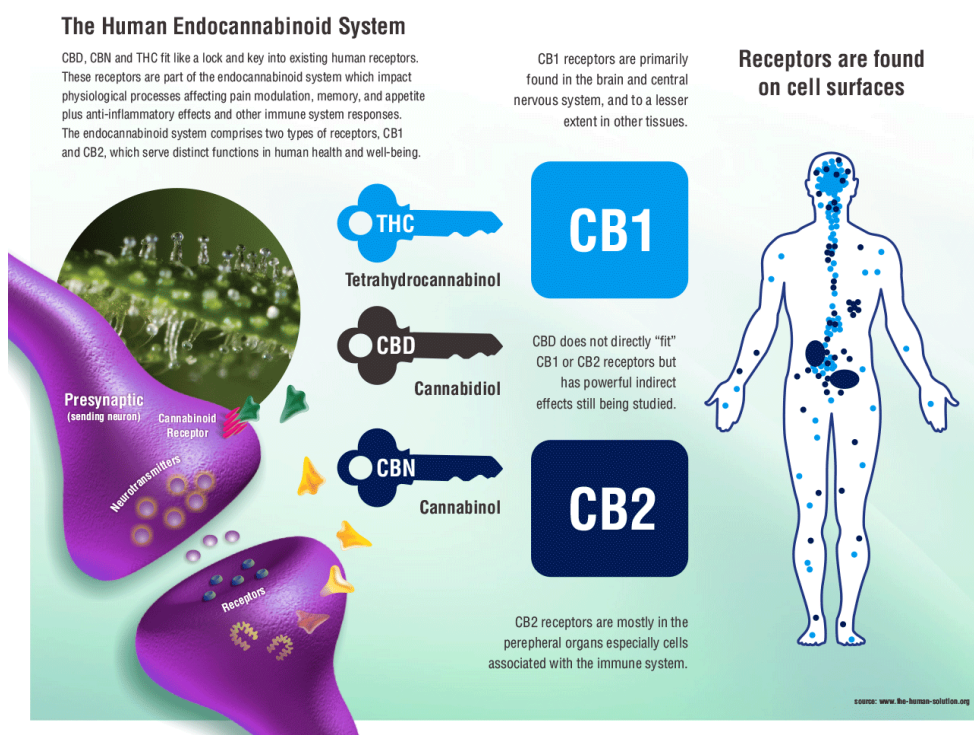


Figura 7- Sistema endocanabinoide e recetores canabinoides (Cannabis, 2010).

O SEC é um sistema neuromodulador amplamente distribuído no organismo humano, exercendo funções cruciais no controlo de uma variedade de funções fisiológicas no

sistema nervoso central e a nível periférico (Fonseca *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2016; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

O SEC é composto por canabinoides endógenos (endocanabinoides), recetores canabinoides (CB1 e CB2), um transportador membranar de endocanabinoides (EMT) e enzimas metabólicas, encarregues pela síntese e degradação de endocanabinoides (Fonseca *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2016; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

A presença generalizada dos recetores canabinoides (Figura 7) está intimamente ligada às funções fisiológicas do sistema endocanabinoide. Como referido anteriormente, este sistema é responsável pelo controlo de várias funções fisiológicas, englobando perceção da dor, regulação do apetite, processos cognitivos, capacidades motoras e plasticidade sináptica. Além disso, o sistema endocanabinoide desempenha um papel importante em resposta ao stresse e funções reprodutivas, atuando através da regulação do eixo hipotálamo-hipofisário e sua influência nas glândulas periféricas. Este sistema assume um papel de relevância na modulação da transmissão sináptica pelo que a existência de perturbações neste sistema pode traduzir-se na elevação do risco de aparecimento de distúrbios psiquiátricos, como a esquizofrenia (Lu *et al.*, 2016). Alguns estudos referem que pode estar também relacionado com a dependência (Pinho Costa *et al.*, 2011).

No entanto, o modo de ação do SEC não é totalmente compreendido, carecendo de mais estudos científicos.

2.3.2.1 Recetores Canabinoides

Em 1988, ocorreu uma importante descoberta científica que revelou a existência de recetores específicos que podem ser ativados por substâncias canabinoides. Esta descoberta foi um marco significativo no campo da pesquisa sobre compostos canabinoides e abriu novas perspetivas para o entendimento dos efeitos dessas substâncias no organismo humano e o seu uso terapêutico no tratamento de várias patologias (Amaral *et al.*, 2020).

Estes recetores estão localizados na sua maioria a nível cerebral, no entanto, encontram-se amplamente distribuídos pelo corpo, resultando, quando ativados, em alterações celulares com impacto significativo em diversos processos fisiológicos (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

Após a sua identificação, os recetores canabinoides foram classificados em dois tipos, CB1 e CB2. Estes fazem parte da família dos recetores acoplados à proteína G, uma classe de recetores presentes na membrana celular. Estes dois recetores diferem nas formas de sinalização, na distribuição nos tecidos e na afinidade para determinados agonistas e antagonistas, demonstrando uma seletividade marcada para um ou outro tipo de recetor, o que leva à produção de efeitos em diferentes órgãos e tecidos (Pinho Costa *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2016; Vida, 2018; Amaral *et al.*, 2020).

Os recetores CB1 são abundantes no SNC, em particular no hipocampo, cerebelo e bulbo olfativo, podendo também estar presentes no córtex cerebral e medula espinal. Localizam-se ainda noutros órgãos e tecidos periféricos como coração, pâncreas, pulmão, fígado, pele, vasos sanguíneos, trato gastrointestinal e urogenital onde se encontram em baixa quantidade (Pinho Costa *et al.*, 2011; Andre *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2021).

A localização destes recetores em várias regiões do cérebro exerce influência sobre o sono, o apetite, o prazer, a memória, a concentração, a percepção sensorial, o tempo e o movimento coordenado. É por este motivo que desperta grande interesse o estudo do sistema endocanabinoide e os múltiplos papéis em que está envolvido (Amaral *et al.*, 2020).

Os CB1 responsabilizam-se pela maior parte dos efeitos psicotrópicos destas substâncias. A sua localização no SNC é sobretudo pré-sináptica, tendo também sido detetados na pós-sinapse e glia. Como já referido, os recetores acoplados à proteína G mais prevalentes no SNC humano são os recetores CB1. Eles são tão comuns quanto os recetores ionotrópicos glutamatérgicos. A nível neuronal, quando há interação de um ligando com esta classe de recetor e estes são ativados ocorre uma série de eventos que resulta na inibição da adenilciclase, levando a uma redução na conversão de ATP em AMPc (adenosina monofosfato cíclico). Isso, por sua vez, leva a uma diminuição na atividade da proteína cinase A (PKA), resultando na diminuição da fosforilação dos canais de potássio (K^+) e aumentando a saída de K^+ dos terminais pré-sinápticos. Em resumo, a ativação dos recetores CB1 resulta em hiperpolarização neuronal e uma redução na libertação de neurotransmissores específicos como o GABA e o glutamato (Pinho Costa *et al.*, 2011; Fonseca *et al.*, 2013; OPCM, 2023a).

Os recetores CB2 expressam-se na sua maioria a nível periférico, especificamente no sistema imunológico (macrófagos, mastócitos, monócitos e linfócitos) estando ligados à modulação do sistema imunitário e neuroinflamação, pois aquando da sua ativação inibem a adenilciclase e ativam a cascata de sinalização da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK), controlando a migração de macrófagos e neutrófilos assim como a libertação de citocinas relacionadas com processos inflamatórios. Foi descrita a presença destes recetores nas células da microglia, verificando-se um aumento da expressão de CB2 em estados patológicos do SNC como dor crónica (Pinho Costa *et al.*, 2011; Andre *et al.*, 2016; Lu *et al.*, 2016; Bonini *et al.*, 2018; Vida, 2018).

Dada a expressão de recetores canabinoides no sistema nervoso e a interação destes com neurotransmissores como a dopamina, glutamato, serotonina e ácido gama-aminobutírico, a canábis pode ser considerada uma planta com elevado potencial terapêutico (Gonçalves & Schlichting, 2014).

Os estudos científicos efetuados desde há vários anos, incidem na descoberta e caracterização do metabolismo dos endocanabinoides assim como na procura de compostos canabinoides ligando-se seletivamente a um recetor canabinoide específico visando a obtenção de efeitos terapêuticos precisos. Como exemplo, o Δ^9 -THC é um agonista para as duas variantes de recetores. Pelo contrário, o CBD intervém como modulador alostérico negativo dos recetores CB1, ou seja, reduz a atividade dos recetores CB1, possuindo apenas afinidade para os recetores CB2 (Bonini *et al.*, 2018; Vida, 2018).

2.3.3 Endocanabinoides

À identificação dos recetores canabinoides seguiu-se a deteção de ligandos endógenos para esses recetores, os endocanabinoides, localizados a nível do SNC dos seres humanos e animais. O termo “Endocanabinoide” é aplicado a compostos de origem natural não vegetal sintetizados de forma endógena em resposta a estimulação fisiológica (Pamplona, 2014; Amaral *et al.*, 2020).

Os endocanabinoides são substâncias lipídicas produzidas endogenamente, originadas principalmente de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, em particular o ácido araquidónico. Estes compostos podem interagir com os recetores canabinoides, afetando

o comportamento de forma semelhante aos efeitos psicoativos produzidos pelo THC, encontrado na canábis (Lu *et al.*, 2016).

Os principais endocanabinoides, mais conhecidos e amplamente estudados são a anandamida ou N-araquidoniletanolamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Figura 8). Quando necessário, como resposta à ativação de certos recetores acoplados à proteína G ou despolarização neuronal, os canabinoides endógenos são libertados no espaço extracelular através de reações enzimáticas específicas. Esta libertação difere dos neurotransmissores clássicos, que são sintetizados antecipadamente e armazenados em vesículas sinápticas (Pinho Costa *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2021).

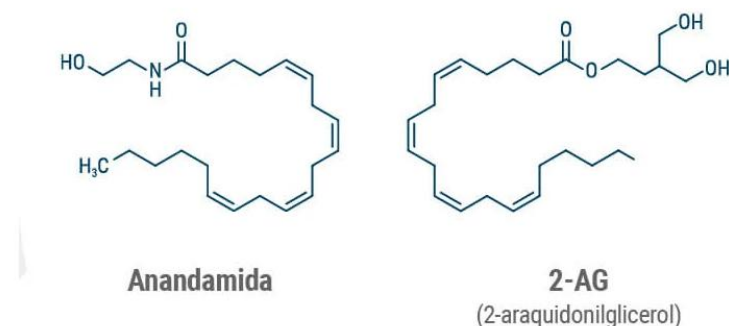


Figura 8- Estrutura química dos principais endocanabinoides: anandamida ou N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Seeds, 2023).

A AEA, substância obtida a partir do ácido araquidónico e etanolamina, foi o primeiro endocanabinoide a ser descoberto no cérebro de um suíno. O termo "anandamida" tem sua origem na expressão "ananda" que denota felicidade e prazer, e "amida," deve-se à sua composição química. Esta substância age como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2, demonstrando uma afinidade superior para os CB1 (Pinho Costa *et al.*, 2011; Ribeiro, 2014; Lu *et al.*, 2016).

A eficácia dos canabinoides endógenos pode variar consideravelmente. O 2-AG foi descoberto em seguida e apresenta maior seletividade para os recetores CB1 e CB2, atuando como agonista total em ambos os recetores, exibindo afinidade baixa a moderada por eles. No cérebro, o 2-AG é encontrado em maior abundância do que a AEA, tornando-se o ligando natural mais importante destes recetores presentes no

sistema nervoso central. Além da AEA e do 2-AG, existem outras substâncias endógenas que podem ampliar a diversidade dos endocanabinoides. No entanto, a compreensão destes compostos ainda não se encontra totalmente esclarecida (Pinho Costa *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2016; Vida, 2018).

Apesar das semelhanças na estrutura química, a AEA e 2-AG são sintetizados e degradados por vias enzimáticas distintas, apresentando funções fisiológicas diferentes.

No sistema endocanabinoide, as reações químicas são catalisadas através de enzimas que sintetizam e degradam os endocanabinoides, em particular a hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH) que degrada a AEA e a monoacilglicerol lipase (MAGL) que degrada a 2-AG (Bonini *et al.*, 2018).

A sua síntese ocorre a partir de precursores de fosfolípidos em situações específicas “sob demanda” (sem armazenamento em vesículas sinápticas) ou seja após uma lesão tecidual, normalmente devido a uma maior concentração intracelular de cálcio. Os endocanabinoides ligam-se aos recetores canabinoides, atuando como moléculas sinalizadoras retrógradas. Isto significa que os endocanabinoides são sintetizados pelos neurónios pós-sinápticos e servem de mensageiros retrógrados que irão suprimir a libertação de neurotransmissores pela célula pré-sináptica. Ao contrário dos neurotransmissores clássicos, ocorre uma libertação do estímulo nos neurónios pós-sinápticos. Após a sua síntese, os endocanabinoides ligam-se ao SEC, mais especificamente ao EMT e ficam prontos para interagir com os recetores canabinoides situados nos terminais neuronais pré-sinápticos (Pinho Costa *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2016; Amaral *et al.*, 2020).

Estas moléculas exercem um papel fundamental na plasticidade neuronal modulando sinapses inibitórias e estimulantes, o que, por sua vez, tem um impacto significativo em várias funções a nível neuronal e comportamental. Esses compostos têm uma ação local sendo imediatamente degradados após exercerem o seu efeito, não sendo armazenados (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009).

2.4 Vias de administração

A administração de compostos canabinoides pode ser realizada através de várias formas: fumada, vaporizada, via oral, tópica e retal. Cada uma destas vias tem

características específicas que influenciam a velocidade de absorção, início e duração de ação assim como a toxicidade. É importante considerar as vantagens e inconvenientes de cada uma das vias de administração (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018; Dinis-Oliveira, 2019).

- **Forma fumada**

O uso de cigarros contendo derivados de canábis é frequente entre os utilizadores terapêuticos sendo a via de administração mais comum. Contudo, é importante evitar esta forma de consumo devido aos efeitos adversos associados. Quando administrada por esta via a sua duração de ação é de 2 a 4 horas (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018; Dinis-Oliveira, 2019).

Vantagens: Apresenta um início de ação rápido (5-10 minutos), sendo benéfica em episódios agudos que necessitem de alívio imediato (dor, náuseas); A ampla disponibilidade facilita o acesso de forma mais conveniente (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018; Dinis-Oliveira, 2019).

Desvantagens: A utilização desta forma através de uso crónico leva ao aparecimento de patologias respiratórias como expetoração, tosse crónica e bronquite, resultantes da inalação de produtos tóxicos resultantes da combustão a 600-900°C, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), alcatrão, monóxido de carbono (CO) e amónia (NH₃) (Happyana *et al.*, 2013); Aumento do risco de desenvolvimento doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e de neoplasias do sistema respiratório pela combinação com tabaco; Quantidade significativa do composto canabinoide é perdida durante o processo (30-50%) (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018; Dinis-Oliveira, 2019).

- **Forma vaporizada**

Através desta via, os canabinoides alcançam os seus níveis máximos no sangue e no cérebro poucos minutos após serem inalados. Os efeitos iniciais e a duração de ação são comparáveis aos observados na administração sob a forma fumada. A via vaporizada pode ser utilizada como um complemento terapêutico, em simultâneo com outras opções de tratamento, especialmente durante períodos de agravamento dos sintomas (MacCallum & Russo, 2018).

Vantagens: Demonstra um efeito rápido, sendo atingido quase imediatamente o benefício terapêutico. É útil em crises agudas de algumas patologias como por exemplo dor, náuseas, doença inflamatória intestinal, etc.; Velocidade do efeito permite evitar casos de sobredosagem, pois quando a canábis é vaporizada, os compostos ativos são absorvidos pelos pulmões e entram na corrente sanguínea rapidamente, levando a um início rápido dos efeitos sendo particularmente útil para evitar episódios de sobredosagem, pois permite que o doente sinta os efeitos mais rapidamente e seja realizado o ajuste a dose; Elevada biodisponibilidade dos principais canabinoides, ou seja, uma quantidade significativa dos compostos ativos presentes na canábis é absorvida pelo organismo; Em comparação com a forma fumada é notada uma redução da sintomatologia respiratória; Esta via de administração origina subprodutos muito menos nocivos do que a via fumada; A quantidade de CO produzido é muito menor durante o aquecimento a 160-230°C (MacCallum & Russo, 2018).

Desvantagens: A concentração de compostos administrados é muito variável, dependendo da quantidade, espécie, temperatura, duração de cada inalação; Produção de HAPs, apesar de em menores quantidades; Equipamentos dispendiosos e alguns de difícil transporte; Exigência de habilidade na manipulação (MacCallum & Russo, 2018).

- **Via oral**

Existem vários produtos à base de canábis usados pelos pacientes que podem ser administrados sob a forma oral, através da mucosa ou sublingual, sob a forma de óleos, cápsulas e alimentos (cookies/brownies), possibilitando uma precisão na dosagem. Comparativamente à via inalatória, esta leva mais tempo para produzir resultados, o efeito começa a surgir num intervalo de tempo que diverge de 60 a 180 minutos (quando administrado através da mucosa oral este intervalo é reduzido para 15-45 minutos). Os efeitos são mais duradouros sendo a duração de ação de 6 a 8 horas, no entanto, comparativamente com outras vias, quando é administrada a mesma dose, estes efeitos tendem a ser menos intensos quando usada a via oral. Esta via de administração é a preferida em pacientes portadores de doenças crónicas, pois permite manter níveis elevados e contínuos de canabinoides no organismo através de preparações orais de longa duração (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018).

Vantagens: Elevada comodidade de administração (menos odor e mais discreto); Dosagem precisa, à exceção dos produtos alimentares pois é mais difícil o controlo dos seus efeitos estando esta via associada muitas vezes a casos de sobredosagem; Útil em doentes que necessitem de um alívio da sintomatologia por um extenso intervalo de tempo, devido ao seu efeito retardado. Destaca-se que o Sativex®, uma forma farmacêutica específica da planta canábis, é um dos poucos produtos que possui evidências documentadas de eficácia e segurança, bem como indicações estabelecidas para o seu uso (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018).

Desvantagens: Custo elevado, o que pode dificultar o acesso para algumas pessoas; Disponibilidade não é regular, gerando dificuldades na obtenção do produto; Biodisponibilidade reduzida, devido ao efeito de 1ª passagem e por isso o intervalo necessário para alcançar a concentração plasmática máxima é muito superior à via inalatória; Relativamente a infusões de chás e sumos, os canabinoides encontrados na planta não sofrem uma descarboxilação completa, o que pode comprometer a eficácia dos compostos ativos (Varelas *et al.*, 2015; MacCallum & Russo, 2018).

- **Via tópica**

A administração destes compostos topicamente exhibe tempos variáveis no começo de ação e extensão do efeito.

Vantagens: Redução de reações adversas sistémicas, sendo eficiente em manifestações de sintomas localizados; Ainda que haja evidências limitadas, considera-se o seu uso em patologia da dor, inflamações superficiais ou localizadas, artrite, condições dermatológicas como por exemplo acne, psoríase (MacCallum & Russo, 2018).

Desvantagens: Apenas para uso local (MacCallum & Russo, 2018).

- **Via retal**

Atualmente, há estudos que consideram esta forma de administração, no entanto, outros estudos referem que as possíveis utilizações de substâncias derivadas da planta canábis por esta via ainda são bastante restritas. Pode-se considerar o uso da canábis por esta via em pacientes impossibilitados de utilizar a via inalatória ou oral, assim como em situações específicas como por exemplo tratamentos direcionados para o trato gastrointestinal. A formulação em supositório pode ser prescrita em alguns casos, como

em patologias neoplásicas ou sintomas gastrointestinais e em determinadas faixas etárias (ex. idosos) (MacCallum & Russo, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

Evidências mais recentes referem que esta via demonstrou um elevado potencial, apresentando uma concentração plasmática de THC muito superior à administração por via oral e aumentada ao longo de 24 horas. Apresenta uma melhor biodisponibilidade, pois tem maior absorção assim como redução do efeito de primeira passagem (Pereira *et al.*, 2022).

III. USO MEDICINAL DA CANÁBIS

3.1 Aplicações terapêuticas

Nos últimos anos, a revelação do sistema endocanabinoide e as propriedades dos fitocanabinoides despertaram um crescente interesse pela utilização da canábis no tratamento de várias afeções médicas (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009).

A comunidade científica tem apresentado evidências sobre o valor terapêutico dos canabinoides, estabelecendo uma relação risco-benefício favorável, especialmente no que diz respeito à prevenção de náuseas e vômitos provocados pelos tratamentos de quimioterapia, à estimulação do apetite, ao alívio da tensão muscular na esclerose múltipla, à amenização da dor crónica e ao tratamento de epilepsia, entre outras condições médicas (Figura 9) (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

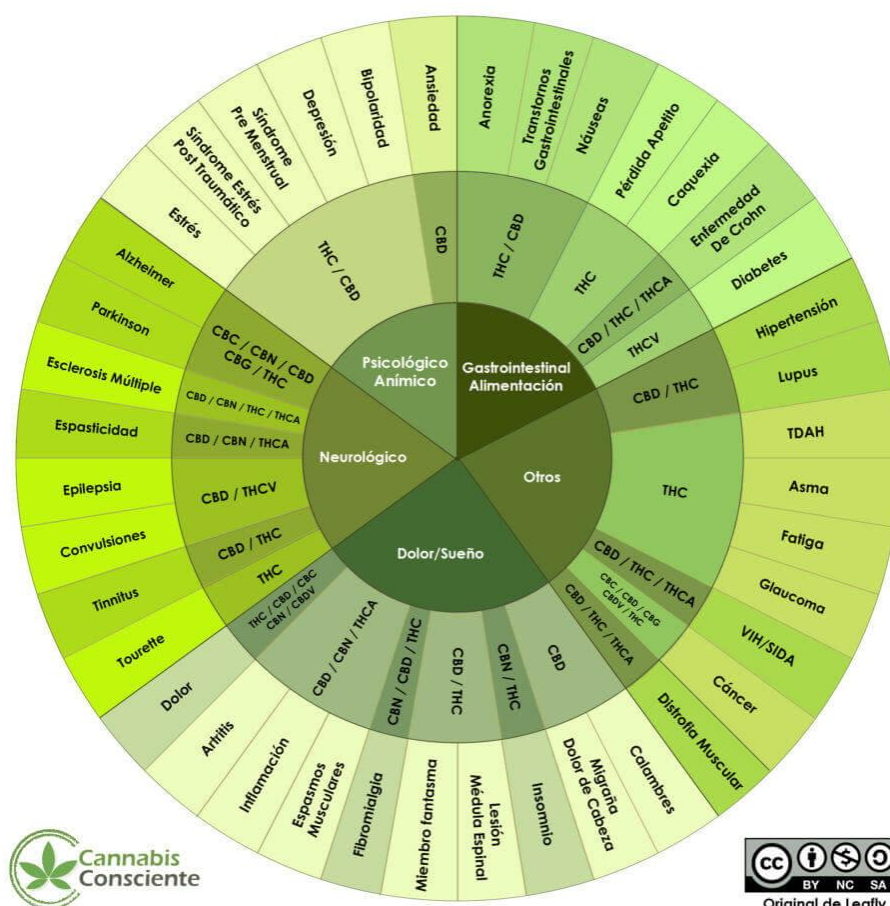


Figura 9- Aplicações terapêuticas dos canabinoides (Pharma, 2022).

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018 de 18 de julho, procedido à sua regulamentação pelo Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, estabelecem o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis para fins medicinais (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Infarmed, 2019).

Com base na legislação atual e após o reconhecimento e aprovação da canábis, é importante diferenciar ambas as formas de utilização dos canabinoides para fins medicinais. Além dos medicamentos que contêm um teor padronizado destes compostos como substância ativa, atualmente é autorizado prescrever e dispensar diversas formulações e compostos derivados da planta, abrangendo as folhas e partes da planta fêmea em fase de floração ou frutificação, tinturas, óleos essenciais e outras preparações obtidas da planta, possibilitando diferentes vias de administração e teor de canabinoides. A produção e processamento da canábis herbácea pode ser efetuada em condições controladas com níveis constantes de canabinoides (THC e CBD). A primeira forma, referente aos medicamentos que contêm um teor padronizado de canabinoides como substância ativa está em conformidade com as disposições legislativas e regulamentares europeias, incluindo a aquisição de uma autorização de introdução no mercado (AIM). Alguns medicamentos contendo canabinoides como princípios ativos já foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A prescrição dos produtos é realizada através de uma receita médica especial sendo dispensados exclusivamente em farmácias. Esta prescrição deve ser efetuada segundo as normas que se aplicam aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (Diário da República, 2018; Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Infarmed, 2019).

Atualmente, as evidências disponíveis sobre a segurança e eficiência da canábis destinada a uso medicinal não atendem às exigências a nível europeu, em relação a medicamentos (Correia-da-Silva *et al.*, 2019). Segundo o D.L. 8/2019 de 15 de Janeiro, a prescrição destes fármacos é restrita a substâncias ou preparações que detêm autorização de colocação no mercado (ACM) permitida por parte do INFARMED. A prescrição deve ser efetuada por um profissional médico especializado, mediante avaliação, monitorização e supervisão médica contínua, sendo condicionada a casos em que os métodos tradicionais de tratamento não proporcionem os resultados desejados ou causem efeitos colaterais importantes. A canábis pode apenas ser utilizada como terapêutica de segunda linha e está restrita às aplicações médicas reconhecidas como

adequadas para a prescrição de preparações e substâncias à base da planta, listadas na Deliberação n.º 11/CD/2019:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da medula espinal;
- Náuseas, vômitos (resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou do 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.

3.1.1 Espasticidade associada à esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia neurodegenerativa crónica com etiologia desconhecida e evolução clínica variável. É uma condição patológica do SNC, em que o sistema imunológico ataca erroneamente a bainha de mielina que envolve os axónios (Cohen *et al.*, 2019; Alves *et al.*, 2020).

Na maioria dos casos, os doentes com esclerose múltipla manifestam dor crónica nas extremidades, parestesias nos membros superiores e inferiores e sobretudo espasticidade muscular. Estes sintomas são induzidos por espécies reativas de oxigénio, citocinas e prostaglandinas, afetando negativamente as conexões nos neurónios levando a alterações no funcionamento do sistema motor e a um aumento anormal do tónus muscular e ocorrência de contrações musculares involuntárias e excessivas (Varelas *et al.*, 2015; Alves *et al.*, 2020; Medical, 2023).

Os fármacos usados atualmente para tratar a espasticidade associada à EM como o baclofeno, tizanidina e o diazepam, não são totalmente eficazes e podem estar associados a diversos efeitos colaterais. Desta forma, o uso da planta canábis foi aumentando nesta área demonstrando efeitos benéficos (Bonini *et al.*, 2018).

Diversas evidências demonstram que o SEC realiza um papel crucial na regulação do tônus muscular, e a administração de canabinoides exógenos para ativar o SEC tem demonstrado ser eficaz na redução da espasticidade. Este efeito é mediado pelo recetor CB1, que promove a ativação de canais de potássio (K^+), a hiperpolarização da membrana neuronal e a redução da hiperexcitabilidade dos neurónios (Medical, 2023).

Testemunhos de pacientes portadores de EM sobre potenciais vantagens do uso da planta canábis, juntamente com diversas evidências científicas, despertaram o interesse na investigação dos efeitos destas substâncias no controlo da espasticidade, tremores e sinais adicionais de desequilíbrio motor causados por esta condição médica ou lesão na medula espinal (Cohen *et al.*, 2019).

Mais ainda, verificou-se que os canabinoides possuem um efeito potencialmente imunossupressor, representando uma vantagem no controlo da EM. O acionamento dos recetores canabinoides pode atrasar a evolução da EM, diminuindo a inflamação e promovendo a remielinização (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Nos anos 80, foi desenvolvido um ensaio clínico preliminar cujo objetivo era aferir a eficácia e segurança dos compostos canabinoides na redução dos sintomas referidos acima (Lim *et al.*, 2017). Mais recentemente, realizou-se um estudo aleatório e duplo-cego com uma substância extraída da planta canábis, com o nome comercial de Sativex®, sendo o nome genérico nabiximóis (Figura 10), contendo proporções equivalentes de CBD e THC. Neste estudo, foi feita a comparação entre indivíduos com EM avançada e espasticidade grave e um grupo controlo com “efeito placebo”, tendo-se observado uma redução significativa dos sintomas (Jones e Vlachou, 2020). Posteriormente, foi demonstrado que o extrato da planta, além de reduzir a espasticidade, diminuiu a recorrência dos espasmos, levando à melhoria da qualidade do sono dos pacientes (Jones e Vlachou, 2020). Este medicamento demonstrou benefícios imediatos e a longo prazo na redução da espasticidade, o que conduziu à sua aprovação em Portugal, como terapia complementar. O seu uso permitiu observar melhoria na sintomatologia relacionada à espasticidade moderada a grave em casos refratários, ou seja em pacientes com EM não responsivos à terapêutica de primeira linha (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).



Figura 10- Sativex®: medicamento aprovado e comercializado em Portugal utilizado no tratamento da esclerose múltipla (OPCM, 2023a).

Algumas evidências mencionam que os canabinoides resultam na progressão positiva da sintomatologia associada a distúrbios urinários em pacientes com EM (Riva *et al.*, 2018). Contudo, um estudo clínico randomizado e monitorizado exibiu benefícios moderadamente aceitáveis no uso dos canabinoides nesse contexto (Riva *et al.*, 2018). Portanto, a análise da eficácia dos canabinoides como terapia complementar para o controlo da sintomatologia dos distúrbios urinários em pacientes com esta doença requer mais investigação (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Para além dos efeitos na EM as vantagens dos canabinoides na redução da espasticidade não estão restritas a esta condição. Recentemente, os nabiximóis mostraram ser bem tolerados e apresentaram efeitos aceitáveis na dor em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e outras patologias relacionadas ao neurónio motor (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Infarmed, 2022).

O medicamento Sativex® é bem aceite e tolerado pelo organismo, possuindo um baixo risco de efeitos psicoativos e dependência. No tratamento da EM, o CBD demonstrou atividade anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora. Contudo, evidenciou-se que a associação de CBD e THC (nabiximóis), isto é o seu efeito sinérgico, leva a melhores resultados do que a utilização destas moléculas isoladamente (Pereira *et al.*, 2022).

3.1.2 Profilaxia das náuseas e vômitos associados a quimioterapia / Antiemético

A terapia convencional utilizada em doentes com neoplasias é frequentemente associada a efeitos adversos, tais como náuseas, vômitos e uma considerável perda de peso (Amaral *et al.*, 2020; Medical, 2023).

Dos efeitos terapêuticos da canábis, as propriedades antieméticas são as mais exploradas e foram comprovadas por investigações, antes da descoberta dos recetores canabinoides. Os ensaios clínicos efetuados revelaram a eficácia dos canabinoides na regulação das náuseas e vômitos associados à quimioterapia, comparativamente ao placebo. A maior parte dos fármacos citotóxicos apresentam um efeito emético elevado conduzindo estes doentes à não adesão à terapêutica. Para estes pacientes e para os não responsivos às terapias convencionais de antieméticos, o uso de canábis pode constituir uma alternativa para a melhoria dos sintomas, sendo esta nova abordagem preferida pelos doentes (Tramèr *et al.*, 2001; Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Os canabinoides agem como moduladores neurais nos recetores CB1 pré-sinápticos existentes no SNC, regulando as náuseas e os vômitos e também o apetite, através do efeito antiemético. De acordo com a interação com os recetores CB1 e a capacidade de antagonizar os recetores 5-HT₃, o THC demonstrou conduzir à diminuição e regulação das náuseas e dos vômitos (Amaral *et al.*, 2020; Medical, 2023).

A maior parte das pesquisas tem-se focado na abordagem da emese aguda, contando com várias opções terapêuticas. Ainda que os vômitos causados pelos tratamentos quimioterápicos sejam normalmente bem regulados com abordagens terapêuticas iniciais atualmente utilizadas, como os antagonistas 5-HT₃ (ondansetron), antagonistas da neuroquinina-1 (aprepitant) e agentes corticoides (dexametasona), as náuseas decorrentes desses tratamentos, ocorrendo de forma aguda, tardia e principalmente antecipatória, continuam a ser inadequadamente controladas. Nesse contexto, é importante destacar que o uso de canabinoides para fins medicinais tem sido explorado como uma potencial abordagem complementar, capaz de trazer certos benefícios nessas situações. Apesar de um estudo ter demonstrado que os canabinoides podem ter eficácia semelhante a outros antieméticos, como o ondansetron, não devem ser utilizados como

terapia primordial na regulação de náuseas e vômitos associados a tratamentos quimioterápicos (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021; Medical, 2023).

Neste âmbito, foram aprovados vários medicamentos contendo canabinoides. O dronabinol (Marinol®) é um dos fármacos já prescritos noutros países, com efeito antiemético. Trata-se de um canabinoide sintético semelhante ao THC, que foi aceite para a regulação de náuseas e vômitos graves relacionados à terapêutica quimioterápica e estimulação de apetite, em pacientes com cancro. A nabilona (Cesamet®), um análogo sintético do THC, mas com absorção superior, e recentemente, o dronabinol (Syndros®) solução oral, têm igualmente sido aceites para as mesmas aplicações. O Marinol® foi aceite em Portugal, mas posteriormente descontinuado. O Cesamet® e o Syndros® em nenhum momento se encontraram disponíveis em Portugal (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).

Contudo, em Portugal o uso da canábis medicinal não é considerado terapêutica de primeira linha, havendo a necessidade de estudos adicionais para comprovarem o uso terapêutico dos compostos canabinoides como antieméticos (Vale, 2019).

3.1.3 Estimulação do apetite

Os efeitos dos canabinoides estão há muito tempo associados à estimulação do apetite. No entanto, este efeito assumiu maior relevância com a descoberta do papel do sistema endocanabinoide na regulação do apetite, nos processos metabólicos que ocorrem nos tecidos e órgãos periféricos, assim como na manutenção e equilíbrio do peso corporal (Correia-da-Silva *et al.*, 2019). Quando ocorre estimulação dos canabinoides endógenos, estes interagem com os recetores CB1 induzindo hiperfagia (aumento do apetite). Deste modo, os canabinoides elevam os níveis do neuropéptido Y no hipotálamo, resultando na ativação da proteína cinase dependente do AMPc, responsabilizando-se pelas etapas de regulação da dieta alimentar (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022; WECARE, 2023).

A estimulação alimentar em pacientes com HIV/SIDA tem sido considerada de elevada importância. Resultados de vários estudos comprovaram que, após a administração de Marinol®, cujo princípio ativo é o dronabinol, e de Syndros® (medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) em 1992 e 2016, respetivamente), verificou-se um aumento do apetite e conseqüente aumento de peso/gordura corporal

assim como diminuição das náuseas (Granta *et al.*, 2005; Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).

Por outro lado, existe um interesse significativo nas características metabólicas destes compostos, especialmente no que diz respeito ao uso de antagonistas do recetor CB1, fazendo com que haja um bloqueio do recetor e desta forma promover a perda de peso. Neste âmbito foi descoberto, desenvolvido e aprovado na Europa, o rimonabant, com nome comercial Acomplia®, um antagonista seletivo dos recetores CB1, passando a ser usado como um fármaco para o tratamento de obesidade e distúrbios metabólicos. No geral, este fármaco demonstrou ser seguro e eficaz, uma vez que se verificou uma perda de peso corporal significativa, redução do perímetro abdominal e melhoria de outros sintomas como redução da tensão arterial, glicemia, níveis de colesterol total (aumentando o HDL), triglicérideos e proteína C reativa. No entanto, constatou-se a ocorrência de situações de ansiedade e depressão. O mecanismo de ação do rimonabant consiste em bloquear os recetores CB1, impedindo a ligação dos canabinoides endógenos, como a AEA, resultando na redução dos efeitos estimulantes do sistema endocanabinoide, incluindo a diminuição do apetite e a regulação do metabolismo. Após a descoberta dos efeitos do rimonabant como antagonista dos recetores CB1, os investigadores procuraram desenvolver um antagonista seletivo dos recetores CB1 com efeitos predominantemente periféricos. O objetivo era criar um medicamento que atuasse nos recetores CB1 localizados fora do SNC, minimizando assim os efeitos adversos relacionados com o mesmo, como alterações de humor, ansiedade e depressão (Granta *et al.*, 2005; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Clinicamente, a prescrição do rimonabant foi efetuada para pacientes com obesidade, detentores de fatores de risco cardiovascular e metabólicos e sem patologia depressiva associada, com a finalidade de elevar a eficácia e reduzir os efeitos adversos. No entanto, em Outubro de 2008, foi determinado pelo Comité da Agência Europeia dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) que os riscos da utilização deste fármaco foram superiores aos benefícios, recomendando a sua suspensão. Foi posteriormente retirado do mercado pelo aparecimento de alterações no SNC como o aumento da ansiedade e pensamentos de suicídio (Granta *et al.*, 2005; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

3.1.4 Dor crónica

O tratamento da dor crónica, nomeadamente dor neuropática, dor oncológica ou dor associada a EM, é geralmente feito recorrendo a opiáceos, antidepressivos e anticonvulsivantes. Quando se trata de dor intensa, os opioides são os analgésicos selecionados. Contudo, estes estão associados a efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, sedação, perda de apetite, dificuldade respiratória, dependência e tolerância entre outros, podendo mesmo levar a morte por overdose de opioides. Desta forma, os canabinóides foram considerados uma nova opção terapêutica para o alívio da dor, como adjuvantes ou substitutos dos analgésicos opioides (Alves *et al.*, 2020; Breijyeh *et al.*, 2021; Schlag *et al.*, 2021).

O efeito analgésico induzido pela planta canábis é a razão mais comum para o seu uso medicinal. No entanto, estes compostos não têm igual eficácia nos diversos tipos de dor, sendo mais usados na dor crónica do que na dor aguda. Estudos científicos têm demonstrado que os canabinóides presentes na planta possuem propriedades anti-inflamatórias, agindo por inibição da enzima COX-2, que desempenha um papel importante na resposta inflamatória do organismo (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).

No entanto, embora haja resultados promissores em estudos pré-clínicos, as vantagens demonstradas em estudos clínicos do uso de canábis no alívio da dor crónica generalizada nomeadamente artrite reumatoide, fibromialgia, dor neuropática e dor oncológica, são moderadamente aceitáveis e sem efeitos adversos relevantes (Lynch & Campbell, 2011). Mais recentemente houve relatos de que os canabinóides apresentaram efeito analgésico significativo mas com mais efeitos colaterais moderados incluindo xerostomia, confusão, desorientação, perda de equilíbrio, sonolência, fadiga, alucinações e euforia (Darkovska-Serafimovska *et al.*, 2018). Desta forma e por não estar bem documentada, a aplicação terapêutica de canabinóides à dor neuropática não consta nas diretrizes da associação internacional para a investigação da dor (Finnerup *et al.*, 2015; Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).

Há provas científicas de que o Δ^9 -THC e outros compostos derivados da planta canábis têm efeitos analgésicos aquando da administração direta na medula espinal, tronco encefálico ou tálamo, interagindo com os recetores CB1 e CB2 e assim produzindo

efeitos significativos no que se refere ao alívio da dor. O sistema endocanabinoide assume uma função relevante na modulação da dor, na medida em que, aquando da existência de dor, há libertação de AEA (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

O potencial dos canabinoides na abordagem terapêutica da dor é amplamente reconhecido, devido aos seus efeitos neuromoduladores, neuroprotetores, anti-inflamatórios e ansiolíticos. Além disso, há evidências de sinergia entre os canabinoides, e opioides e também com os anti-inflamatórios esteroides, o que pode permitir o uso concomitante destas substâncias de modo a aumentar a segurança e eficácia analgésica, especialmente em casos de dor intensa, diminuindo os efeitos adversos como depressão respiratória no caso da administração simultânea com morfina ou codeína (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Amaral *et al.*, 2020).

De momento, estes compostos constituem uma opção terapêutica moderada em pacientes na intervenção da dor persistente que não obtiveram resultado favorável com os tratamentos convencionais, sendo considerados seguros e de eficácia aceitável (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

3.1.5 Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT)

A síndrome de la Tourette caracteriza-se por uma condição neurológica manifestada por tiques motores e vocais involuntários, como movimentos súbitos e repetitivos, assim como manifestações sonoras não intencionais. Geralmente os pacientes que sofrem desta síndrome são inicialmente tratados com terapias convencionais, que podem incluir medicamentos e terapia comportamental (Müller-Vahl, 2013). No entanto, em alguns casos, essas abordagens de primeira linha podem não ser eficazes no alívio dos sintomas dos pacientes. Nestes casos, estudos sugerem que os canabinoides como o THC, podem ser uma opção terapêutica promissora por possuírem propriedades analgésicas e relaxantes musculares, o que pode ajudar a reduzir os tiques e os movimentos involuntários. Além disso, o THC também pode ter efeitos positivos no controlo dos tremores característicos da doença (Müller-Vahl, 2013; Bonini *et al.*, 2018).

Os compostos canabinoides têm demonstrado propriedades neuroprotetoras, sendo capazes de proteger e preservar a saúde das células nervosas. Também têm sido

estudados devido ao seu positivo efeito discinético, que diz respeito à capacidade de reduzir os movimentos involuntários, espasmos musculares e tiques característicos da síndrome. Deste modo, estes compostos constituem um benefício no alívio da sintomatologia e da condição de vida dos indivíduos, embora conduzam a melhorias reduzidas (Müller-Vahl, 2013; Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Importa destacar que as pesquisas sobre a utilização de canabinoides no tratamento da SGT ainda estão em curso, e mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia e segurança destas substâncias para este fim (Müller-Vahl, 2013).

3.1.6 Epilepsia

A epilepsia é uma disfunção neurológica que se manifesta através de convulsões recorrentes, de forma aleatória e imprevisível. Este distúrbio pode contribuir para a redução da autoestima, episódios de ansiedade e depressão, além de impactar negativamente a memória e as funções cognitivas. Assim, a epilepsia não controlada conduz a um risco elevado de morbidade incluindo comprometimento psicológico, psiquiátrico, psicossocial e comportamental (Amaral *et al.*, 2020).

Apesar do desenvolvimento contínuo de novos medicamentos para o tratamento desta doença, uma grande percentagem de doentes demonstra uma elevada resistência aos medicamentos. Além disso, os fármacos convencionais utilizados no tratamento da epilepsia podem acarretar reações adversas marcadas, causando tonturas, sonolência, emese, elevação do peso corporal, hipertricose, problemas cutâneos como alergias e aumento gengival. Desta forma, os canabinoides têm sido explorados como uma potencial alternativa terapêutica para pacientes que não respondem positivamente à terapia antiepilética convencional, principalmente devido aos consideráveis efeitos adversos (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Amaral *et al.*, 2020).

Vários estudos demonstraram que o CBD apresenta efeitos anticonvulsivantes e antiepiléticos notáveis, embora ainda não se conheçam os seus mecanismos de ação. Esta substância demonstrou propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que contribui para sua função neuroprotetora (Campos *et al.*, 2016; Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, houve uma expansão no interesse científico no uso terapêutico da canábis na abordagem da epilepsia resistente em crianças, visando o aumento da sua qualidade de vida. Evidências científicas relatam que os efeitos adversos associados a esta abordagem terapêutica são mínimos. Após vários estudos clínicos para apreciação da solução de CBD na epilepsia em crianças não responsivas às abordagens tradicionais especificamente na síndrome de Dravet (DS) e Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), foi relatada uma boa tolerância, redução da severidade das crises e da frequência das convulsões (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Amaral *et al.*, 2020).

Em 2018, foi aprovado o Epidiolex® pela FDA e pela EMA, para tratar convulsões de duas formas de epilepsia pouco comuns e severas, a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut, em crianças com idade superior a 24 meses. Estas síndromes encontram-se associadas a convulsões de difícil controlo e diferentes graus de deficiência no desenvolvimento, iniciando-se precocemente na infância. Contudo, são necessárias pesquisas adicionais para determinar se as vantagens na utilização terapêutica da canábis na abordagem médica da epilepsia superam os efeitos colaterais e possíveis interações farmacológicas, como é o caso da carbamazepina. Assim, os profissionais de saúde devem tomar decisões informadas sobre a melhor abordagem terapêutica para cada paciente (FDA, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

3.1.7 Glaucoma

Estudos realizados na década de 1970 relataram uma relação entre a utilização da canábis medicinal (THC) e a diminuição na pressão intraocular, atribuída à redução do fluxo sanguíneo ocular. No entanto, é importante considerar que o THC também pode ter efeitos adversos no sistema cardiovascular e neurológico (Correia-da-Silva *et al.*, 2019). Adicionalmente, este composto apresenta uma curta duração de ação (3-4 horas) e parece estar associado ao aparecimento de efeitos psicotrópicos nas dosagens precisas para a redução da pressão intraocular. As formulações tópicas do THC exibiram dificuldades na penetração ocular e irritação, além de não demonstrarem propriedades hipotensoras significativas. Pela falta de evidências que comprovem um efeito benéfico na progressão da doença, foi desencorajada a utilização de canabinoides na terapêutica do glaucoma. Por outro lado, alguns canabinoides sintéticos aplicados topicamente mostraram-se capazes de reduzir a pressão intraocular resistente a terapias convencionais (Correia-da-Silva *et al.*, 2019; Freeman *et al.*, 2019).

Esta indicação terapêutica é limitada, sendo necessários estudos adicionais que permitam avaliar a eficácia e segurança destas substâncias na abordagem desta patologia (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

3.1.8 Outras aplicações terapêuticas

Em Portugal, têm surgido diversas abordagens no mercado visando a introdução de compostos baseados em CBD. Ao contrário do THC, o CBD não possui propriedades psicoativas estimulantes, apresentando um efeito relaxante, sendo utilizado no alívio da dor mas também na redução da ansiedade e promoção da regulação do ciclo do sono. Também tem sido utilizado noutras doenças neurodegenerativas, neoplasias, entre outras patologias (Bonini *et al.*, 2018; Morales *et al.*, 2018).

3.1.8.1 Efeitos ansiolíticos

A canábis demonstrou causar distúrbios de ansiedade e, por outro lado, pode ter efeito ansiolítico. Esta planta contém substâncias como o CBD e o THC que em altas doses causam efeitos psicoativos, e, por outro lado, em doses baixas diminuem a ansiedade, uma vez que atuam nas áreas límbica e paralímbica (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Bonini *et al.*, 2018).

Muitos pacientes com perturbações de ansiedade recorreram aos canabinoides para alívio da sintomatologia, sugerindo um benefício do uso do CBD para este tipo de transtornos. No entanto, são necessários estudos adicionais para a confirmação destes dados (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Bonini *et al.*, 2018).

3.1.8.2 Distúrbios do sono

A canábis e seus constituintes demonstram a capacidade de influenciar de forma específica as alterações no padrão do sono, resultando numa melhoria na sua qualidade. O CBD exerce um impacto significativo não apenas no tratamento da insónia relacionada ao distúrbio comportamental do sono REM, mas também na redução da sonolência diurna excessiva. Por outro lado, o THC permite reduzir o tempo necessário para adormecer, embora a sua utilização a longo prazo possa eventualmente prejudicar a qualidade geral do sono (Bonini *et al.*, 2018).

No tratamento de curto prazo, compostos como a nabilona e o dronabinol podem conferir benefícios relativamente à apneia obstrutiva do sono, ao modular o tónus da serotonina. Além disso, a nabilona é útil na redução de pesadelos associados ao stress pós-traumático, assim como na melhoria do sono de indivíduos com quadros de dor crónica e distúrbios correlacionados (Bonini *et al.*, 2018).

3.1.8.3 Efeitos Gastrointestinais

Diversas preparações de *C. sativa* têm sido empregues no tratamento de patologias inflamatórias intestinais, nomeadamente dor gastrointestinal, gastroenterite e diarreia.

O tratamento como canabinoides pode ser aplicado a uma série de distúrbios gastrointestinais nomeadamente náuseas, vómitos, úlceras gástricas, refluxo gastroesofágico, síndrome do cólon irritável, colite, doença de Crohn e diarreia (Granta *et al.*, 2005; Bonini *et al.*, 2018).

Os fitocannabinoides exercem uma função anti-inflamatória a nível intestinal ativando principalmente o recetor CB2, havendo possibilidade de reduzir a elevada motilidade intestinal induzida pela inflamação endotóxica. Ativa também o recetor CB1, promovendo a cicatrização de feridas (Granta *et al.*, 2005; Bonini *et al.*, 2018).

Por minimizar os efeitos psicoativos associados à ativação dos recetores canabinoides no cérebro, o recetor CB2 destaca-se como um alvo molecular altamente promissor no contexto do tratamento desses distúrbios uma vez que apresenta poucos efeitos secundários, oferecendo assim um potencial terapêutico mais vantajoso (Granta *et al.*, 2005; Bonini *et al.*, 2018).

Foram observados efeitos benéficos anti-inflamatórios pelo THC em células epiteliais do cólon assim como noutros constituintes isolados de *C. sativa* como os CBD, CBC e CBG em doença inflamatória intestinal (Granta *et al.*, 2005; Bonini *et al.*, 2018).

3.1.8.4 Efeitos antineoplásicos

Os canabinoides são frequentemente usados no tratamento de cancro para reduzir a dor, controlar as náuseas e vómitos, e aumentar o apetite (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Nos últimos anos emergiram investigações que exploram o potencial dos canabinoides como agentes antineoplásicos. Diversas pesquisas apontam para uma expressão substancial dos recetores canabinoides e seus ligandos endógenos nos tecidos tumorais. No entanto, o papel específico do SEC ainda não foi totalmente esclarecido dentro deste âmbito terapêutico (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Constatou-se que os canabinoides são capazes de impedir a proliferação celular, bem como a adesão, invasão e induzem a morte celular em linhagens cancerígenas. Este processo ocorre por meio da ativação dos recetores canabinoides CB1 e CB2, resultando em apoptose (Abrams & Guzman, 2015). Em contraste, outras investigações reportam um cenário onde a inibição dos recetores CB1 pode acelerar o crescimento de adenomas intestinais (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Os recetores CB2 têm um efeito imunomodulador, e, quando ativados, influenciam a libertação de citocinas, a inibição da produção de interferão (IFN) e supressão da proliferação de células T (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Além disso, os canabinoides têm a capacidade de impedir a angiogénese, inibindo a via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), bloqueando a síntese de ceramida, resultando na diminuição da invasão e metástase de células tumorais pulmonares, contribuindo assim para a inibição do processo angiogénico (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

Estudos detalhados revelaram que o CBD reduz eficazmente a viabilidade das células cancerígenas em diversas formas de neoplasias, incluindo melanoma, leucemia, cancro de mama, próstata e colorretal (Vale, 2019; Breijyeh *et al.*, 2021).

3.2 Efeitos adversos

A utilização crescente da canábis aumentou a preocupação da comunidade sobre o seu impacto na saúde e desenvolvimento psicológico dos jovens. Por outro lado, o emprego da planta canábis para finalidades medicinais tem despertado interesse devido aos seus potenciais efeitos terapêuticos. Portanto, um dos grandes desafios enfrentados é estabelecer um equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e a minimização dos efeitos adversos associados ao seu consumo. Estes efeitos são variáveis entre indivíduos e dependentes da dose. Deste modo, é importante iniciar a terapia com doses baixas, e ir

umentando gradualmente, a fim de determinar a dose individual adequada para cada paciente e desta forma evitar os efeitos indesejados (Breijyeh *et al.*, 2021).

Diversas publicações científicas têm alertado para os potenciais efeitos tóxicos relacionados ao consumo de canabinoides. Entre esses efeitos destaca-se a carcinogenicidade associada aos componentes fumados da canábis, que representa um risco significativo para a saúde dos consumidores. Além disso, evidências indicam a possibilidade de indução de psicose e esquizofrenia em indivíduos suscetíveis quando expostos a doses elevadas de canabinoides. Outro aspecto preocupante é a ocorrência de efeitos aditivos relacionados ao consumo de canábis, que podem levar ao desenvolvimento de dependência e abuso (Gonçalves & Schlichting, 2014; MacCallum & Russo, 2018).

3.2.1 Agudos

Os efeitos adversos agudos dos canabinoides são principalmente observados no SNC, e incluem os seguintes sintomas (Borgelt *et al.*, 2013; Baptista-Leite e Ploeg, 2018):

- Sensação de euforia, relaxamento e sonolência;
- Emoções e pensamentos flutuantes, confusão e desorientação comportamental;
- Descoordenação motora;
- Distorção na percepção de profundidade e tempo, resultando numa maior sensibilidade a estímulos visuais, sonoros e táteis, levando a uma experiência sensorial amplificada;
- Alterações na memória de curto prazo, tornando mais difícil a retenção e memória de informações recentes, afetando a capacidade de realizar tarefas que exigem uma memória imediata precisa;
- Comprometimento da capacidade de concentração, havendo dificuldade em manter a concentração e o foco em tarefas específicas o que pode afetar a produtividade e o desempenho em atividades que exigem atenção;
- Variações de humor, após o consumo de doses elevadas como ansiedade, alucinações, paranoia, pânico e sintomas psicóticos. As duas últimas por norma

ocorrem em consumidores precoces aquando do seu primeiro consumo e geralmente são autolimitados.

- Cefaleias e visão desfocada.

Para além dos efeitos mencionados, pode observar-se a ocorrência de sintomas respiratórios como tosse produtiva, tonturas, fadiga, boca seca e náuseas. Embora mais raramente, a literatura também relata a coexistência de outros efeitos adversos agudos, tais como hipertensão arterial, hipotensão ortostática, psicose tóxica, depressão, ataxia, taquicardia, alterações gastrointestinais como vômitos intensos e persistentes e diarreia (MacCallum & Russo, 2018).

Os efeitos adversos mencionados são dependentes da dose administrada, principalmente devido à ação do THC. No entanto, esses efeitos podem ser atenuados quando o THC é combinado com o CBD. A inclusão do CBD na terapia pode proporcionar uma redução na intensidade e frequência dos efeitos adversos, tornando o uso da canábis medicinal potencialmente mais tolerável para os pacientes. Estes efeitos por norma desaparecem em algumas horas ou de 1 a 3 dias, sem nenhum tratamento específico (Schlag *et al.*, 2021).

3.2.2 Longo Prazo

O consumo crónico de canábis, especialmente quando realizado de forma frequente/regular e prolongada num curto espaço de tempo, pode estar associado a diversos efeitos de longo prazo. Alguns desses efeitos incluem (Honório *et al.*, 2006; EMCDDA, 2018; Newton-Howes, 2018):

- Dependência e Síndrome de Abstinência: A dependência de canábis foi estudada principalmente em consumidores recreativos que geralmente iniciam o seu consumo na adolescência e fumam estes compostos durante meses ou anos. A canábis tem potencial para criar dependência psicológica e, em alguns casos, dependência física. Este transtorno é caracterizado pela dificuldade de controlar a sua utilização ou incapacidade de cessar quando o indivíduo o pretende fazer. Quando o uso é interrompido, pode ocorrer a Síndrome de Abstinência – um aspeto da adição. É observado em aproximadamente metade dos pacientes que consomem diariamente, 1 a 2 dias após interrupção, sendo caracterizado por

agitação, irritabilidade, ansiedade, insónia, pesadelos, raiva, disforia, náuseas, perda de apetite, depressão e alterações de humor.

- Danos respiratórios: Os consumidores regulares têm maior risco de desenvolvimento de problemas respiratórios, como tosse, asma, bronquite crónica e incidência de cancro do pulmão (forma fumada).
- Doenças cardiovasculares: Aparecimento de taquicardia, alterações da frequência do pulso ou tensão arterial, e maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares como AVC e enfarte agudo do miocárdio, em consumidores mais jovens.
- Impacto na saúde mental: O uso prolongado de canábis tem sido relacionado com maior perigo de desenvolvimento ou agravamento de problemas de saúde mental, como transtornos de ansiedade, depressão e distúrbios psicóticos. Esta ligação parece aproximar-se mais a casos de exposição precoce ou de predisposição genética.
- Impacto no desenvolvimento cerebral: O uso de canábis desde a adolescência até ao início da idade adulta, período em que o cérebro se encontra em desenvolvimento, pode ter efeitos adversos duradouros no funcionamento cognitivo e no controlo emocional.
- Prejuízo cognitivo: Investigações apontam que o uso crónico de derivados da planta pode afetar a função cognitiva, especialmente em áreas como a memória, atenção, capacidade de aprendizagem, planeamento e tomada de decisão.

A exposição crónica a canabinoides pode conduzir a problemas cognitivos e de memória, estando associada a níveis de inteligência diminuídos e insucesso académico, havendo uma maior probabilidade de desistência escolar (Gui *et al.*, 2015). Pode afetar o tempo de reação e o desempenho psicomotor (Sagy *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

Estudos referem que aproximadamente 10% dos consumidores de canábis não medicinal criam dependência, sendo a população mais afetada os jovens adolescentes (Sagy *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

É fundamental evidenciar que os efeitos da canábis podem variar amplamente entre os indivíduos, e a intensidade dos efeitos pode ser influenciada por fatores como a dose, a composição da canábis utilizada, a frequência, a duração do consumo e a via de administração (Schlag *et al.*, 2021).

3.3. Contraindicações

A utilização da canábis é estritamente desaconselhada durante a gravidez e o período de amamentação, devido ao potencial aumento do risco de restrição do desenvolvimento intrauterino, prematuridade e baixo peso aquando do nascimento. Estes riscos relacionados diretamente com o feto estão associados com a capacidade do THC atravessar a barreira placentária devido às suas propriedades lipofílicas. Para além disso, é possível que haja alteração da homeostase do SEC, que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento placentário (Pereira *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a exposição à canábis durante a gravidez pode levar a um défice de atenção na criança, aumentar o risco de hiperatividade, e predisposição para o consumo da substância na idade adulta (Pereira *et al.*, 2022).

É importante notar que a utilização da canábis é inadequada em casos de psicose e doenças cardíacas devido ao seu elevado potencial para agravar essas condições (Pereira *et al.*, 2022).

A utilização de canábis em crianças e adolescentes é um tema controverso, bem como a possível dependência e abuso associados a essa faixa etária. Portanto, o seu uso nestes grupos deve ser abordado com extrema cautela e sob orientação médica especializada (Pereira *et al.*, 2022).

IV. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR DA CANÁBIS MEDICINAL

A utilização de formulações de *C. sativa* para finalidades medicinais remonta há milhares de anos. No entanto, ao longo do século XX, várias restrições e proibições surgiram em relação ao seu uso. No século XXI, alguns países começaram a adotar uma abordagem diferente em relação à canábis, inclusive descriminalizando-a para uso recreativo. Nas últimas décadas ressurgiu o interesse científico pelas suas propriedades medicinais, principalmente após a descoberta do SEC (EMCDDA, 2018).

Tendo em conta o enquadramento legal da *C. sativa* a nível europeu e mundial, é importante abordar a Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961. Por ser considerada uma droga devido aos seus efeitos psicoativos, as Nações Unidas publicaram em 1961 um documento com o principal propósito de evitar o seu uso ilegal e recreativo, protegendo substâncias com potencial terapêutico (UNODC, 2023).

Em 1972, a referida Convenção sofreu alterações vindo estabelecer quais as substâncias que devem ser suscetíveis de controlo devido ao abuso e risco de dependência, e as que apresentam benefícios terapêuticos e podem ser utilizadas com finalidade medicinal, havendo uma promoção na supervisão da produção, comercialização e alcance de estupefacientes (Procuradoria Geral da República, 1961). Estas substâncias estão organizadas em 4 quadros de acordo com o seu potencial de abuso/dependência (Tabela 2) (Mead, 2019).

Tabela 2- Classificação de substâncias estupefacientes (Mead, 2019).

Quadro I	Substâncias sem utilidade terapêutica devido ao seu nível muito elevado de abuso/dependência e efeitos nocivos.
Quadro II	Substâncias utilizadas com finalidades medicinais, mas que apresentam elevado risco de dependência (ex.: codeína).
Quadro III	Substâncias permitidas para fins medicinais, com as doses máximas especificadas para utilização.
Quadro IV	Substâncias empregues para fins medicinais, sujeitas a regulamentação nacional adicional obrigatória.

No primeiro quadro segue a classificação da canábis, extratos, tinturas e a sua resina, incluindo substâncias estupefacientes associadas ao risco de dependência e a resultados prejudiciais. Inicialmente, a canábis foi definida como a *"extremidade dos ramos floridos ou frutificados da planta de cânhamo (com a exclusão das sementes e das folhas que não sejam acompanhadas de sumidades), cuja seiva não tenha sido extraída, qualquer que seja a sua aplicação"* (Procuradoria Geral da República, 1961). A canábis, juntamente com a resina da canábis, obtida da planta bruta ou purificada, eram classificadas no quarto quadro, que relaciona formulações sem utilidade medicinal.

Em 2020, a Comissão de Drogas Narcóticas (CDN) da Organização das Nações Unidas (ONU) tomou a decisão de reclassificar a canábis e a resina de canábis, passando a fazer parte apenas do quadro I. Esta mudança reconheceu oficialmente as propriedades medicinais dos componentes da canábis, incentivando a realização de pesquisas clínicas mais amplas, que anteriormente eram restritas devido à classificação atribuída.

Em 1971, a Convenção relativa a Psicotrópicos classificou estes compostos em quatro categorias, com base numa ordem decrescente que tinha em conta os efeitos negativos na saúde para a população e as propriedades medicinais. O THC foi categorizado na tabela I, dando indicação de alto risco para a saúde da população assim como o uso medicinal condicionado. Já o dronabinol, um análogo sintético do THC, foi categorizado na segunda tabela, sugerindo um perigo para a saúde pública, mas com uma utilização medicinal considerada baixa a moderada (United Nations, 1971).

4.1 Europa

No decorrer dos anos, tem-se notado um crescimento no número de países que legalizaram o uso da canábis com finalidades terapêuticas, embora esta seja mais conhecida pelo seu uso recreativo. A utilização da canábis não medicinal de forma legal continua a gerar incertezas e, até ao momento, alguns países europeus têm estabelecido regulamentações nesse sentido, com tendência crescente em direção a um acordo sobre o uso medicinal da canábis. O seu contexto político a nível europeu está em constante evolução, no entanto, ainda há disparidades significativas em relação à disponibilidade destes compostos assim como à legislação aplicada (EMCDDA, 2018).

A nível mundial, alguns países modificaram a legislação visando a permissão da utilização da canábis com finalidade terapêutica. Portugal e outros países europeus

como os Países baixos, Alemanha, Itália e República Checa têm adotado medidas neste sentido (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

A regulamentação de medicamentos na Europa através de entidades reguladoras de medicamentos em vários países do Espaço Económico Europeu (EEE) visa a garantia de um sistema de regulamentação de produtos farmacêuticos consistente, a fim de garantir o acesso a medicamentos com qualidade, segurança e eficácia a todos os cidadãos da União Europeia (EU) assim como a proteção da saúde pública (EMA, 2016; EMCDDA, 2018).

A oficialização dos primeiros fármacos derivados da planta canábica na Europa, surgiu anos depois da sua aprovação nos EUA. A autorização dos medicamentos na EU pode ser efetuada através de uma das três vias (EMA, 2016):

a) Procedimento centralizado, sob a responsabilidade da EMA, permitindo a comercialização de um medicamento através de uma única autorização válida em toda a Europa.

Este procedimento é obrigatório para medicamentos inovadores por exemplo de origem biotecnológica, terapia avançada, medicamentos cuja substância ativa seja nova e indicada para grandes áreas terapêuticas (câncer, SIDA, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes, etc.) e medicamentos indicados para doenças raras (medicamentos órfãos) (EMA, 2016).

b) Procedimento descentralizado, em que pode ser solicitado por parte das empresas a autorização simultânea de um medicamento em vários Estados-Membros da EU. Aplica-se aos casos em que o medicamento não se enquadra no âmbito do procedimento centralizado e quando ainda não foi autorizado em nenhum país da EU (EMA, 2016).

c) Reconhecimento mútuo, no qual as empresas que já possuem um fármaco autorizado num Estado-Membro podem requerer o reconhecimento dessa autorização por outros países da EU. Todos os procedimentos de regulamentação exigem que as empresas demonstrem a qualidade, segurança e eficácia de um fármaco por meio de ensaios clínicos regulados e específicos para a patologia para a qual é dada a autorização (EMA, 2016; EMCDDA, 2018).

Fundada em 1995, a EMA atua em colaboração com as entidades responsáveis de todos os Estados Membros da EU de forma a coordenar a avaliação, supervisão e controlo dos fármacos visando a proteção da saúde. A EMA é constituída por sete comités científicos cuja função é realizar avaliações científicas independentes em diversas áreas, incluindo medicamentos para uso humano, uso veterinário, medicamentos órfãos e à base de plantas, tratamentos inovadores, uso pediátrico e avaliação de riscos relacionados à farmacovigilância. Na Europa é o órgão responsável pela autorização e fundamentação da eficácia de novos fármacos submetidos através do procedimento centralizado, e a Comissão Europeia concede uma autorização de introdução no mercado a nível da EU para medicamentos em que se verifica uma relação benefício/risco positiva. Já a ponderação e responsabilidade sobre o preço e comparticipação dos medicamentos cabe a cada estado-membro. A EMA, através do sistema de farmacovigilância, realiza também a monitorização da segurança dos medicamentos autorizados, implementa medidas de gestão dos riscos e uma base de dados em que constam suspeitas de reações adversas a medicamentos (EMA, 2016; EMCDDA, 2018).

A maioria das abordagens legislativas baseiam-se num sistema de acesso privilegiado que é restrito a uma série limitada de patologias. Esta abordagem foi implementada em vários países da EU como Croácia, Finlândia, Noruega, Dinamarca, Suécia e Polónia. Por outro lado, outros países decidiram optar pela implementação de programas de acesso específicos que regulam a distribuição e utilização da planta canábis a nível medicinal, como se verifica na Holanda, Alemanha, Itália e República Checa (EMCDDA, 2018).

Na Europa, foi a Holanda o primeiro país a disponibilizar a canábis herbácea sob prescrição médica, em farmácia. Desde 2003, a legislação tem permitido um acesso mais abrangente a fármacos contendo nabiximols e produtos extraídos da planta. Nesse contexto, qualquer médico qualificado pode proceder à sua prescrição, independentemente da condição médica do paciente (EM, HIV, cancro, dor, SGT e outros), desde que a terapia convencional não esteja a revelar resultados seguros e eficazes (EMCDDA, 2018; EMCDDA, 2018).

Na Alemanha, o quadro regulamentar evoluiu no decorrer de vários anos, em resposta a disputas legais ao Estado. O resultado traduziu-se numa política com um amplo acesso a compostos canabinoides para fins medicinais. Encontram-se disponíveis neste país,

fármacos que contêm nabiximol e nabilona mediante receita médica e a dispensa deve ser efetuada por um farmacêutico, sendo compartilhados pelo sistema de saúde ou através de seguros de saúde em casos de patologias crónicas ou terminais. Em 2017, foi instituída uma nova lei “Cannabis as Medicine”, visando a preparação de produtos à base de canábis segundo normas de controlo de qualidade, permitindo inclusive o cultivo caseiro. Estes compostos padronizados podem ser prescritos em qualquer patologia grave com risco de vida ou que afete de forma permanente a qualidade de vida do paciente, até ao limite de 100 g por mês. A prescrição pode ser feita por qualquer médico qualificado em casos em que foram esgotadas todas as possibilidades terapêuticas (EMCDDA, 2018).

Itália preferiu optar pelo investimento para a obtenção de preparações padrão extraídas da planta canábis. Em 2007, foram incluídos na lista de substâncias com atividade terapêutica os canabinoides naturais ou sintéticos, permitindo a sua prescrição. Em 2013, extratos da planta e compostos ativos de origem vegetal foram adicionados à lista. A prescrição deste tipo de preparação para fins medicinais pode ser efetuada por qualquer médico e para as indicações permitidas, sobretudo na terapêutica da EM, dor crónica, náuseas, vômitos e caquexia relacionados com tratamentos quimioterápicos ou infeção por HIV. A preparação e dispensa é efetuada por um farmacêutico tendo em conta a receita médica, sob a forma de medicamento manipulado. Encontram-se disponibilizadas apenas duas alternativas de tratamento, a primeira formulação com 13-20% THC e < 1% CBD e a segunda contendo 6% THC e 8% CBD (EMCDDA, 2018; Zaami *et al.*, 2018).

Desde 2013, a República Checa possui uma política mais restritiva. As formulações à base de canábis só podem ser prescritas em quatro indicações terapêuticas nomeadamente EM, neoplasias, doença de *Parkinson*, e psoríase, e têm que ser prescritas por médicos especialistas em psiquiatria ou oncologia. A dispensa destas preparações só pode ser realizada em farmácias e está limitada uma quantidade máxima de 180 g por mês a cada doente (EMCDDA, 2018).

Na Croácia, estão disponíveis fármacos contendo dronabinol, nabiximol e nabilona. Desde outubro de 2015, a lei permite a utilização de preparações de canábis podendo ser prescrita num número limitado de indicações médicas nomeadamente EM, epilepsia, cancro e SIDA. Embora seja necessária uma recomendação médica inicial por um

médico especialista em neurologia, doenças infecciosas ou cancro para que o doente possa receber este tipo de tratamento, posteriormente é possível que a prescrição médica seja efetuada por médicos de medicina geral e familiar (EMCDDA, 2018).

Atualmente, a planta canábis e os seus fitocanabinoides isolados ou combinados, são utilizados em diversas condições patológicas. Em vários países já se encontram aprovados alguns fármacos à base de compostos canabinoides (EMCDDA, 2018; Alves *et al.*, 2020; OPCM, 2023a).

Em 2008, foi autorizado pela EMA, o fármaco Acomplia® (rimonabant), um agonista inverso do recetor CB1, tendo como indicação o tratamento de obesidade por diminuição do apetite. Foi posteriormente retirado do mercado uma vez que não foi concedida nenhuma autorização de comercialização em toda a EU (EMCDDA, 2018; Alves *et al.*, 2020; OPCM, 2023a).

No entanto, o medicamento Sativex® (nabiximols), uma combinação 1:1 de THC e CBD, indicado no alívio da dor neuropática e rigidez muscular na EM, foi aprovado em diversos países através do procedimento descentralizado e de reconhecimento mútuo (EMCDDA, 2018; Alves *et al.*, 2020).

Noutros países, estão também disponíveis o Syndros® (dronabinol) e o Cesamet® (nabilona), análogos sintéticos do THC, indicados no controlo de náuseas e vómitos em doentes oncológicos e como estimuladores de apetite em casos de anorexia por neoplasias e doentes com HIV não responsivos aos tratamentos convencionais (EMCDDA, 2018; Alves *et al.*, 2020).

Além destes, o medicamento Epidyolex®, um óleo cuja substância ativa é o CBD, pode ser usado para o tratamento de epilepsia pediátrica. É uma terapêutica complementar para crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet, para doentes a partir dos 24 meses, refratários aos tratamentos convencionais. A sua aprovação foi feita em 2018 pela FDA nos EUA, e em 2019 pela EMA, como medicamento órfão (EMCDDA, 2018; Alves *et al.*, 2020; OPCM, 2023a).

4.2 Portugal

Em 2018, foi aprovada a Lei n.º 33/2018 de 18 de julho, a “Lei da Canábis para fins medicinais” que estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, tendo o Decreto-Lei nº8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação (Infarmed, 2016; Diário da República, 2018).

O objetivo da regulamentação passa por facilitar o acesso a tratamentos com fármacos, formulações e produtos derivados da planta canábis, assegurando que as formulações acessíveis atendam a todas as exigências necessárias no que concerne à qualidade e segurança, visando a preservação da saúde. Além disso, o enquadramento legal visa prevenir o uso incorreto de fármacos, formulações e produtos derivadas da planta, em conformidade com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas (Infarmed, 2016; Diário da República, 2018).

Desta forma, é viável a garantia de que as substâncias são desenvolvidas em harmonia com as boas práticas e exigências convenientes, na medida em que todas as etapas da produção, desde o cultivo e desenvolvimento da planta até a produção e distribuição dos produtos finais, são conhecidas e controladas. Assim, assegura-se que os pacientes tenham acesso a produtos devidamente testados quanto à qualidade e segurança, prevenindo consequências negativas e o uso inadequado desses produtos (Infarmed, 2016; Diário da República, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

Na abordagem do uso medicinal da canábis, é necessário esclarecer algumas definições conforme estipulado pelas normas nacionais e europeias. Segundo a Lei nº33/2018 de 18 de julho define-se “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 canábis. E por “uso para fins medicinais”, a sua utilização quando prescrita por um médico, mediante receita médica especial (Diário da República, 2018).

No Decreto-Lei nº 8/2019, de 15 de janeiro, há um relato pormenorizado em que um “medicamento à base da planta da canábis” é definido como «um medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da

planta canábis; (ii) uma ou mais preparações à base da planta canábis; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta canábis em associação com uma ou mais preparações à base da planta canábis»; Distingue-se “Preparações à base da planta da canábis” por serem «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 as substâncias derivadas da planta da canábis pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados». E “substâncias à base da planta da canábis” refere-se a «plantas da canábis, ou partes destas, 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» (Diário da República, 2019a).

O INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., é a entidade competente a nível nacional responsável por «regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda e entrega de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais» (Figura 11).



Figura 11- Infografia sobre Canábis Medicinal (Infarmed, 2016).

Os medicamentos assim como as preparações ou substâncias à base da planta canábis, para serem colocados no mercado, necessitam de autorizações aprovadas pelo INFARMED, da Autorização de Introdução no mercado (AIM) previsto no atual estatuto do medicamento, e da Autorização de Colocação no Mercado (ACM), respetivamente. Estes devem demonstrar uma relação benefício/risco positiva relativa a

eficácia e segurança, para a respetiva indicação terapêutica (Diário da República, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

O emprego das preparações e substâncias derivadas da canábis exige uma avaliação clínica e respetiva prescrição realizada por um médico, levando em consideração as indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED, mencionadas na deliberação nº11/CD/2019. O seu uso é limitado a situações em que os tratamentos tradicionais não tenham produzido os resultados previstos ou tenham causado reações adversas significativas (Diário da República, 2018).

A prescrição destes medicamentos é efetuada através de uma receita médica especial e a sua dispensa é efetuada unicamente em farmácias, devido à classificação destes compostos como substâncias psicotrópicas, o que impede a divulgação ao público. Para adquirir-los, é necessário apresentar a receita médica e ter a identidade verificada pelo farmacêutico. A pessoa com receita médica só está autorizada de forma legal a possuir e transportar a quantidade especificada na prescrição, conforme estabelecido pelo médico (Diário da República, 2018).

Neste contexto é importante mencionar o Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro cujo objetivo é a definição do regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (Diário da República, 2023).

Devido à pesquisa crescente por substâncias comercializadas derivadas de canábis, foi realizada alteração do decreto-lei nº61/94, que regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (revisão da legislação de combate à droga), estabelecendo políticas de fiscalização no comércio legal de substâncias psicotrópicas e estupefacientes. Consequentemente, o governo atribuiu encargos às entidades oficiais que procedem à fiscalização do setor, passando a exigir autorizações para a produção (Diário da República, 2021).

A monitorização da segurança da utilização de formulações e produtos derivados da canábis para finalidades médicas com ACM, é efetuada através da avaliação criteriosa de indícios de efeitos indesejados (resposta nociva e não planeada) no decurso da utilização destes produtos, pertencendo a responsabilidade ao INFARMED. Após confirmação de reações adversas com o contacto médico-doente, estas devem ser notificadas diretamente num portal específico RAM (Notificação de reações adversas de

medicamentos), pelos doentes e profissionais de saúde (Infarmed, 2016; Infarmed, 2019).

O controlo dos custos das formulações com produtos baseados na planta de canábis, para uso medicinal, é estabelecido pela Portaria nº 44 A/2019, datada de 31 de janeiro. O preço a ser praticado é sugerido e informado através do detentor da ACM ao INFARMED, estando sujeito à aceitação por parte deste. Após aceitação do valor a praticar, o titular de ACM tem o dever de transmitir ao INFARMED o início da comercialização como também qualquer decisão de suspensão ou término da comercialização, de sua iniciativa (Diário da República, 2019b).

Após a aprovação da lei nº33/2018, somente um produto derivado da planta de canábis obteve permissão para ser vendido em Portugal. Refere-se à *Tilray Flor Seca THC 18*, uma preparação medicinal para inalação composta por flores secas da planta feminina de canábis, que contém 18% de THC e menos do que 1% de CBD. Esta preparação é destinada à vaporização por meio de um dispositivo médico certificado e é a única forma de administração permitida para este produto (Infarmed, 2016).

A flor seca da *Tilray* tem indicação para o alívio da sintomatologia de seis condições médicas listadas e aprovadas pelo INFARMED. As inflorescências com alta concentração de THC têm a finalidade de aliviar náuseas, vômitos e estimular o apetite, bem como proporcionar uma amenização dos sintomas do glaucoma. Por sua vez, as inflorescências com equilíbrio na sua concentração ou com elevado teor de THC e CBD são destinadas à atenuação da dor, síndrome de *Gilles*, síndrome *de la Tourette* e espasticidade. O medicamento não é participado pelo Estado, uma vez que se trata de um processo simplificado de autorização de comercialização não exigindo ensaios clínicos prévios para comprovar a eficácia. O PVP é de 150 €. A dispensa e uso desta preparação exige prescrição médica obrigatória após realização de um diagnóstico conveniente, sendo limitado a situações em que não se está a alcançar os resultados previstos ou que está a causar efeitos colaterais significativos. Tal como definido na portaria nº44-A/2019 o valor é proposto pelo titular da ACM e sujeito a aprovação pelo INFARMED (Infarmed, 2016; Perucca, 2017; OPCM, 2023a).

Em 2018, foi aprovado o único fármaco derivado da planta canábis disponível em Portugal, denominado Sativex®. Este medicamento é comercializado atualmente e

contém dois princípios ativos, o Δ -9-THC e o CBD. É uma solução para pulverização bucal feita a partir de um extrato da canábis, contendo 27 mg/mL de Δ -9-THC e 25 mg/mL de CBD. O Sativex® é recomendado para aliviar a espasticidade moderada a grave em pacientes com EM. O PVP do Sativex® é de 475,27 €, sendo dispensado em farmácias comunitárias e possuindo uma taxa de comparticipação de 37%. Este fármaco é utilizado em casos de doentes refratários aos tratamentos convencionais e que não obtiveram melhorias na sintomatologia de rigidez/espasticidade (Infarmed, 2018).

No que concerne à utilização de medicamentos não comercializados em Portugal, existem procedimentos legais que possibilitam a sua obtenção em território nacional, particularmente através da concessão da Autorização de Utilização Especial (AUE) (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

V. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

A *Cannabis sativa* apresenta um enorme potencial terapêutico que tem despertado interesse na comunidade científica, pois contém uma ampla variedade de compostos, incluindo canabinoides, terpenos e outras substâncias, que em conjunto com os receptores canabinoides desempenham um papel importante na regulação de várias funções fisiológicas e na homeostase do organismo através do sistema endocanabinoide.

A literatura científica tem fornecido evidências promissoras sobre a utilização de canábis para o tratamento de sintomas relacionados com doenças crónicas, destacando-se o seu uso para o alívio da dor crónica, prevenção dos efeitos secundários em doentes com neoplasias submetidos a tratamentos de quimioterapia, controlo de crises epiléticas, tratamento da espasticidade na EM e outras condições médicas, colaborando para um progresso positivo e significativo na qualidade de vida dos pacientes.

Porém, devem considerar-se os efeitos adversos e tóxicos decorrentes do seu uso, uma vez que a resposta de cada paciente aos compostos canabinoides pode variar significativamente, de acordo com a dosagem, duração do tratamento, via de administração, entre outros. Os efeitos colaterais no SNC, risco de dependência e síndrome de abstinência, carcinogenicidade dos compostos fumados, indução de psicose e esquizofrenia, assim como o aparecimento de dúvidas em relação ao perfil de segurança, constituem preocupações sobre o potencial terapêutico da planta.

Assim, é essencial avaliar a relação benefício-risco do seu uso, exigindo a realização de investigações mais aprofundadas. A pesquisa científica deve ser incentivada e apoiada, a fim de preencher as lacunas de conhecimento relativas ao papel do SEC e das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos compostos canabinoides.

Sob uma perspetiva farmacêutica, os desafios associados à criação de novas formulações dos compostos canabinoides incluem a sua natureza lipofílica, biodisponibilidade reduzida, estabilidade e eficácia, possíveis interações com outros medicamentos e a especificidade da condição médica a ser tratada. Além disso, a variabilidade na composição dos canabinoides na planta de canábis também dificulta a determinação precisa das doses a serem administradas. Portanto, a padronização de tratamentos com formulações definidas é fundamental para a determinação precisa das

dosagens, levando em consideração as necessidades terapêuticas individuais dos pacientes.

Na Europa e em Portugal, já existem medicamentos aprovados e disponíveis no mercado cujo princípio ativo são canabinoides destinados às indicações terapêuticas que tenham demonstrado uma relação risco/benefício positiva, relativamente a segurança e eficácia.

O uso de compostos canabinoides para fins terapêuticos constitui ainda um desafio para os profissionais de saúde, aquando da prescrição em casos de insucesso com as terapêuticas convencionais. Os médicos e outros profissionais de saúde devem ter informação adequada dos potenciais benefícios e riscos da canábis medicinal, para que possam tomar decisões certas ao prescrever ou recomendar o seu uso.

É crucial transmitir informação e consciencialização tanto entre a classe médica e farmacêutica como na sociedade em geral. A população precisa ser educada acerca das aplicações terapêuticas da canábis, a fim de evitar estigmas e promover uma discussão informada e baseada em evidências. Somente assim se pode tomar decisões fundamentadas e desenvolver políticas que atendam às necessidades dos pacientes, garantindo a segurança e a eficácia dos tratamentos.

A exploração dos desafios associados ao uso medicinal da canábis na Europa revela complexidade em termos de pesquisa científica, perceção pública, acesso aos tratamentos, mas também em termos da regulamentação que permite o uso da planta para fins terapêuticos específicos. Embora alguns países europeus tenham progredido na implementação de políticas que autorizam o uso da canábis com propósito medicinal, ainda existem obstáculos significativos a serem superados devido à sua história de abuso, estigma social e liberalização relacionada ao seu consumo.

Em suma, os desafios do uso medicinal da canábis na Europa são multifacetados e exigem abordagens abrangentes e colaborativas. Com uma regulamentação consistente, investigação contínua, desenvolvimento de novos fármacos e educação adequada, poderemos maximizar o potencial terapêutico da canábis e oferecer opções de tratamento seguras e eficazes para aqueles que delas necessitem.

Perspetivas futuras

- Avanços na investigação científica: a canábis medicinal constitui um campo de pesquisa contínua e ativa, sendo esperado que mais estudos/ensaio sejam realizados para aprofundar o conhecimento sobre a regulação de diversos processos fisiológicos através do sistema endocanabinoide, os benefícios terapêuticos, potenciais efeitos colaterais, dosagens adequadas e interações com outros medicamentos, permitindo um aconselhamento documentado e seguro, uma melhor compreensão dos usos e limitações da canábis medicinal.
- Evolução das políticas e regulamentações: seria benéfico uma harmonização das políticas de canábis medicinal entre os países europeus, com esforços para estabelecer diretrizes comuns e facilitar o acesso seguro e regulamentado aos produtos de canábis medicinal. Além disso, as regulamentações podem ser ajustadas à medida que novas evidências científicas surgem e melhor se compreenda as necessidades dos pacientes, a fim de garantir uma abordagem equilibrada e baseada em evidências.
- Educação e consciencialização: à medida que a canábis medicinal se torna mais amplamente aceite e legalizada, é importante investir em programas educacionais para profissionais de saúde, pacientes e público em geral. Essa educação abrangente e precisa pode ajudar a dissipar estigmas e fornecer informações confiáveis sobre o uso adequado da canábis medicinal, seus potenciais benefícios e possíveis efeitos colaterais. Em resultado, pode contribuir para uma discussão informada e uma maior aceitação social da canábis medicinal.
- Inovações tecnológicas e desenvolvimento de produtos: espera-se que haja avanços contínuos no desenvolvimento de produtos de canábis medicinal, nomeadamente formulações mais precisas, novas opções de dosagem, podendo melhorar a conveniência, a eficácia e a aceitação dos tratamentos à base de canábis, proporcionando opções mais personalizadas e adaptadas às necessidades individuais dos pacientes.
- Cooperação internacional: a colaboração entre os países europeus, bem como a troca de conhecimentos e experiências, pode desempenhar um papel

importante no que concerne aos desafios e promoção das melhores práticas no campo da canábis medicinal. Iniciativas de cooperação internacional podem acelerar a pesquisa, facilitar a troca de informações e impulsionar o desenvolvimento de políticas mais abrangentes e eficazes.

Em suma, verifica-se uma visão abrangente e atualizada nesta área, destacando o potencial para avanços contínuos, aprimoramentos regulamentares e melhoria da qualidade dos cuidados aos pacientes.

Neste contexto a posição do farmacêutico é de grande importância especialmente no processo de monitorização da terapêutica e farmacovigilância, sendo responsável pelo relato de eventuais efeitos colaterais com o propósito de determinar um perfil de segurança altamente confiável para a utilização da canábis medicinal.

"Todas as substâncias são venenos, não há nenhuma que não seja. A diferença entre um remédio e um veneno está na dose"

Paracelso

VI. BIBLIOGRAFIA

- Abrams, D. I. e Guzman, M. (2015). Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 97(6), pp. 575-586.
- Agroportal. (2020). Maior Plantação Europeia de Canábis Medicinal Fica no Alentejo [Em linha]. Disponível em <<https://www.agroportal.pt/maior-plantacao-europeia-de-cannabis-medicinal-fica-no-alentejo/>> [Consultado em 05/07/2023].
- Alves, P. *et al.* (2020). Cannabis sativa: Much more beyond Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, 157, pp. 1-79.
- Amaral *et al.* (2020). Potenciais terapêuticos dos canabinoides. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 9, pp. 63-76.
- Andre, C. M., Hausman, J. F. e Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, pp. 1-17.
- Baptista-Leite, R. e Ploeg, L. (2018). O caminho para a legalização responsável e segura do uso de Cannabis em Portugal. *Ata Médica Portuguesa*, 31(2), pp. 115-125.
- Bar-Lev Schleider, L. *et al.* (2019). Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Scientific Reports*, 9(1), pp. 200.
- Bedrocan. (2023). Investigaciones sobre el cannabis [Em linha]. Disponível em <<https://bedrocan.com/es/cannabis-medicinal/investigaciones-sobre-el-cannabis/>> [Consultado em 01/07/2023].
- Bonini *et al.* (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, pp. 300-315.
- Borgelt *et al.* (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 33(2), pp. 195-209.
- Breijyeh, Z. *et al.* (2021). Cannabis: a toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins (Basel)*, 13(2), pp. 117.
- Bukke, V. N. *et al.* (2021). Pharmacological and toxicological effects of phytocannabinoids and recreational synthetic cannabinoids: increasing risk of public health. *Pharmaceuticals*, 14(10), pp. 965.
- Campos, A. C. *et al.* (2016). Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, 112, pp. 119-127.

- Cannabis, C. s. (2010). Cannabis Digest [Em linha]. Disponível em <<https://cannabisdigest.ca/endocannabinoid-101/>> [Consultado em 07/07/2023].
- Chandra *et al.* (2017). *Cannabis sativa* L.: Botany and Horticulture. In: *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. pp. 79-100.
- Charitos, I. A. *et al.* (2021). The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 21(3), pp. 407-417.
- Cohen, K., Weizman, A. e Weinstein., A. (2019). Positive and negative effects of Cannabis and Cannabinoids on health. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 105(5), pp. 1139-1147.
- Correia-da-Silva, G. *et al.* (2019). Canábis e Canabinoides para fins medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11(1), pp. 21-31.
- Darkovska-Serafimovska *et al.* (2018). Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *Journal of Pain Research*, 11, pp. 837-842.
- Diário da República (2018). Lei nº33/2018. In: SÉRIE (ed.) N.º 137.
- Diário da República (2019a). Decreto-Lei n.º 8/2019. In: SÉRIE (ed.) nº137.
- Diário da República (2019b). Portaria n.º 44-A2019. In: 1ªSÉRIE (ed.) nº22.
- Diário da República (2021). Decreto Regulamentar n.º 61/94.
- Diário da República (2023). Decreto-Lei n.º 15/93.
- Dinis-Oliveira, R. (2019). A perspetiva da toxicologia clínica sobre a utilização terapêutica da Cannabis e dos Canabinoides. *Acta Médica Portuguesa*, 32(2), pp. 87.
- ElSohly *et al.* (2017). *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*, Springer.
- EMA (2016). O sistema regulador europeu de medicamentos - Uma abordagem coerente à regulação de medicamentos na União Europeia.
- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking*.
- Farag, S. e Kayser, O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*, Academic Press.
- FDA. (2018). Drug Trials Snapshots: Epidiolex [Em linha]. Disponível em <<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-epidiolex>> [Consultado em 30/08/2023].

- Finnerup *et al.* (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 14(2), pp. 162-173.
- Fonseca, B. M. *et al.* (2013). O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2, pp. 97-104.
- Freeman, T. P. *et al.* (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*, 365, pp. I1141.
- Gonçalves & Schlichting (2014). Efeitos Benéficos e Maléficos da Cannabis Sativa *Uningá Review*, 20, pp. 92-97.
- Granta e Cahn, B. R. (2005). *Cannabis and endocannabinoid modulators*. University of California San Diego.
- Gui, H. *et al.* (2015). The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *International Immunopharmacology*, 26(1), pp. 86-91.
- Happyana, N. *et al.* (2013). Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*, 87, pp. 51-59.
- HMPC (2006). Guideline good agricultural collection practice gapc starting materials herbal origin.
- Honório, K. M., Arroio, A. e Ferreira da Silva, A. B. (2006). Aspectos terapêuticas de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*, 29(2), pp. 318-325.
- Infarmed. (2016). Canábis para fins medicinais [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>> [Consultado em 25/07/2023].
- Infarmed (2018). Sativex - Informação para o doente.
- Infarmed (2019). Deliberação N.º 11/CD/2019.
- Infarmed (2022). Sativex solução para pulverização bucal.
- Jones, É. e Vlachou, S. (2020). A critical review of the role of the Cannabinoid compounds Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their combination in Multiple Sclerosis treatment. *Molecules*, 25(21), pp. 4930.
- Lim, K., See, Y. M. e Lee, J. (2017). A systematic review of the effectiveness of medical Cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(4), pp. 301-312.
- Lu, H.-C. e Mackie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), pp. 516-525.

- Lynch, M. E. e Campbell, F. (2011). Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(5), pp. 735-744.
- MacCallum, C. A. e Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, pp. 12-19.
- McPartland, J. M. (2018). Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), pp. 203-212.
- Mead, A. (2019). Legal and regulatory issues governing Cannabis and Cannabis-derived products in the United States. *Frontiers in Plant Science*, 10, pp. 697.
- Medical, T. (2023). We Care [Em linha]. Disponível em <<https://wecare-medicalcannabis.com/pt>> [Consultado em 07/07/2023].
- Micalizzi, G. et al. (2021). Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. *Journal of Chromatography A*, 1637, pp. 461864.
- Morales, P. e Reggio, P. H. (2019). CBD: a new hope? *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(5), pp. 694-695.
- Müller-Vahl, K. R. (2013). Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural Neurology*, 27(1), pp. 119-124.
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C. et al. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Revista Biomédica*, 20, pp. 128-153.
- Newton-Howes, G. (2018). The challenges of 'medical cannabis' and mental health: a clinical perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), pp. 2499-2501.
- OPCM. (2023a). Medicamentos Canábis Aprovados [Em linha]. Disponível em <<https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>> [Consultado em 05/08/2023].
- OPCM. (2023b). Observatório Português de Canábis Medicinal [Em linha]. Disponível em <<https://opcm.pt/>> [Consultado em 04/07/2023].
- Ordem dos Farmacêuticos (2018). Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos.
- Pamplona, A. F. (2014). Quais são e pra que servem os medicamentos à base de cannabis? *Revista da Biologia*, 13(1), pp. 28-35.
- Pereira, P., Correia-da-Silva, G. e Sousa e Silva, P. (2022). Interesse farmacêutico dos fitocanabinoides. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 14(1), pp. 8-18.

- Perucca, E. (2017). Cannabinoids in the treatment of epilepsy: hard evidence at last?. *Journal of Epilepsy Research*, 7(2) pp. 61-76.
- Pharma, T. (2022). Canabinoides: o que são, tipos e indicações [Em linha]. Disponível em <<https://tegrapharma.com/canabinoides-o-que-sao-tipos-e-indicacoes/>> [Consultado em 03/07/2023].
- Pinho Costa, J. L. G. *et al.* (2011). Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 60(2), pp. 111-122.
- Procuradoria Geral da República (1961). Convenção única de 1961 sobre os Estupefacientes.
- Ribeiro, J. A. C. (2014). A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. *Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*, FCS-UFP.
- Riva, N. *et al.* (2018). Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 18(2), pp. 155-164.
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), pp. 1344-1364.
- Sagy, I. *et al.* (2018). Ethical issues in medical cannabis use. *European Journal of Internal Medicine*, 49, pp. 20-22.
- Schlag, A. K. *et al.* (2021). Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *Journal of Psychopharmacology*, 35, pp. 773-785.
- Seeds, R. Q. (2023). Um Guia Completo Sobre o Sistema Endocanabinoide [Em linha]. Disponível em <<https://www.royalqueenseeds.pt/content/140-um-guia-completo-sobre-o-sistema-endocanabinoide>> [Consultado em 03/07/2023].
- Tramèr, M. R. *et al.* (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, 323(7303), pp. 16-21.
- United Nations (1971). Convention on Psychotropic Substances.
- UNODC. (2023). Drogas: marco legal [Em linha]. Disponível em <<https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>> [Consultado em 01/07/2023].

- Vale, J. S. (2019). Use de Canábis na Oncologia Médica: uma breve revisão. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11(2-3), pp. 95-102.
- Varelas *et al.* (2015). Boletim do CIM.
- Vida, C. N. d. É. p. a. C. d. (2018). Relatório sobre os Projetos de Lei N.º 726/XIII (3.ª) BE E N.º 727/XIII (3.ª) PAN -Utilização de Canábis para Fins Medicinais.
- Walsh, K. B., McKinney, A. E. e Holmes, A. E. (2021). Minor Cannabinoids: biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses. *Frontiers in Pharmacology*, 12, pp. 777804.
- WECARE. (2023). Porquê: Evidências dos Produtos Medicinais à Base de Canabinóides [Em linha]. Disponível em <<https://wecare-medicalcannabis.com/pt/hcps/evidencias-dos-produtos-medicinais-a-base-de-canabinoides>> [Consultado em 10/07/2023].
- Zaami, S. *et al.* (2018). Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(4), pp. 1161-1167.