

Diana Filipa Gonçalves Pinto

Utilização e incorporação de cannabis e/ou seus componentes em formulações  
farmacêuticas

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024



Diana Filipa Gonçalves Pinto

Utilização e incorporação de cannabis e/ou seus componentes em formulações  
farmacêuticas

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Diana Filipa Gonçalves Pinto

Utilização e incorporação de cannabis e/ou seus componentes em formulações  
farmacêuticas

Atesto a originalidade do trabalho,

*Diana Filipa Gonçalves Pinto*

---

(Diana Filipa Gonçalves Pinto)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Professor Doutor José Catita e coorientação da Professora Doutora Carla Martins Lopes.

Porto, 2024

## RESUMO

A utilização terapêutica da planta *Cannabis sativa L.* remonta há mais de 5000 anos, tendo sido considerada como uma das plantas fundamentais na medicina tradicional. Com a evolução da ciência e do conhecimento, a utilização de produtos obtidos a partir desta planta, deixou de ser relevante e passou a ser proibida, existindo apenas na sociedade como uma forma de droga de abuso. Nas últimas décadas, o Mundo ocidental recuperou o interesse científico e terapêutico na canábis e seus derivados/componentes, e incorporou-os na prática clínica. Em 1988 foi descoberto o recetor canabinoide do tipo 1 no cérebro e, em 1992, o primeiro endocanabinoide, a anandamida. Estas duas descobertas foram importantes para reforçar o interesse científico e terapêutico da planta *Cannabis sativa L.*

Em Portugal, o uso desta planta ou de partes dela, ou mesmo dos seus extratos (e.g. o óleo extraído e canabinoides), para fins medicinais está permitido desde junho de 2018, e, noutros países, como o Canadá, desde 2001. O Canadá foi o primeiro país a cultivar a canábis para fins medicinais e a permitir a sua utilização terapêutica.

Em Portugal, a prescrição de produtos à base da planta de canábis para fins medicinais é feita mediante receita médica especial, estando reservada aos casos em que se determine que os tratamentos convencionais autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos de relevância, e a sua dispensa é exclusiva a farmácias.

**Palavras-chave:** canábis, formulação, desenvolvimento farmacêutico, canabinoides, canabidiol, terpenos, tetrahydrocanabidiol

## **ABSTRACT**

The therapeutic use of the *Cannabis sativa L.* plant dates back over 5000 years, having been regarded as one of the fundamental plants in traditional medicine. With the evolution of science and knowledge, the use of products derived from this plant ceased to be relevant and became prohibited, existing only in society as a form of drug abuse. In recent decades, the Western world has regained scientific and therapeutic interest in cannabis and its derivatives/components, incorporating them into clinical practice. In 1988, the type 1 cannabinoid receptor was discovered in the brain, and in 1992, the first endocannabinoid, anandamide, was identified. These two discoveries were important in reinforcing the scientific and therapeutic interest in the *Cannabis sativa L.* plant.

In Portugal, the use of this plant or parts of it, or even its extracts (e.g., the extracted oil and cannabinoids), for medicinal purposes has been allowed since June 2018, and in other countries, such as Canada, since 2001. Canada was the first country to cultivate cannabis for medicinal purposes and to allow its therapeutic use.

In Portugal, the prescription of cannabis-based products for medicinal purposes is done through a special medical prescription, reserved for cases where it is determined that authorized conventional treatments are not producing the expected effects or are causing significant adverse effects, and its dispensation is exclusive to pharmacies.

**Keywords:** *Cannabis, formulation, pharmaceutical development, cannabinoids, canabidiol, terpenes, tetrahydrocannabinol*

**Dedicatória**

“A persistência é o caminho do êxito.”  
Charles Chaplin

## **AGRADECIMENTOS**

Esta página é talvez a que melhor resume aquilo que foi um longo e desafiante percurso académico. Este percurso foi marcado por muitos momentos baixos, mas também por momentos muito bons que detenho um grande orgulho. Permitiu-me um crescimento pessoal e também profissional, tornou-me uma pessoa mais ponderada e mais completa. No entanto, isto só foi possível de alcançar por ter tido ao meu lado um conjunto de pessoas que me guiaram e caminharam ao meu lado durante esta etapa.

Um obrigada sincero aos meus orientadores, Professor Doutor José Catita e Professora Doutora Carla Martins Lopes por me terem acompanhado nesta etapa final, pela disponibilidade ao longo destes meses, pela paciência e pelas oportunidades que me transmitiram de forma a melhorar os meus conhecimentos.

Um obrigada aos meus pais e namorado por me terem acompanhado nesta etapa da minha vida académica e por acreditarem sempre em mim.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
Dedicatória.....	vii
AGRADECIMENTOS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE TABELAS .....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
I. INTRODUÇÃO .....	1
1.1.Motivação .....	2
1.2.Objetivos.....	2
1.3. Metodologia.....	2
II. DESENVOLVIMENTO .....	4
2.1. Botânica da <i>Cannabis sativa L.</i> .....	4
2.2. Cultivo da <i>Cannabis sativa L.</i> .....	8
2.2.1. Cultivo ao ar livre.....	8
2.2.2. Cultivo interior .....	9
i. Propagação através de sementes.....	10
ii. Propagação vegetativa.....	10
iii. Micropropagação.....	10
2.3. Biossíntese dos canabinoides.....	11
2.4. Compostos químicos da planta <i>Cannabis sativa L.</i> com interesse terapêutico ...	15
2.4.1. Fitocannabinoides.....	15
2.4.2 Terpenos .....	20
2.4.3 Outros compostos.....	21
2.5. Sistema endocanabinoide.....	22
2.5.1. Endocannabinoides endógenos .....	23
2.5.2. Recetores canabinoides .....	26
2.6. Ações farmacológicas dos diferentes componentes da planta <i>Cannabis sativa L.</i>	
28	
2.7. Indicações terapêuticas da <i>Cannabis sativa L.</i> .....	31
2.7.1. Espasticidade associada à esclerose múltipla.....	32
2.7.2 Náuseas e vômitos.....	33

2.7.3 Dor.....	33
2.7.4 Síndrome de <i>Gilles de la Tourette</i> .....	35
2.7.5 Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de <i>Dravet</i> e <i>Lennox-Gastaut</i> ) .....	36
2.7.6 Glaucoma .....	37
2.7.7 Estimulação do apetite .....	38
2.8. Formas Farmacêuticas para veiculação da <i>Cannabis sativa L.</i> e/ou seus derivados 39	
2.9. Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta <i>Cannabis sativa L.</i> .	43
2.10. Formulações aprovadas.....	45
III. CONCLUSÃO.....	50
IV. BIBLIOGRAFIA.....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Planta masculina (A) e planta feminina (B) de <i>Cannabis sativa L.</i> (Bonini <i>et al.</i> , 2018).....	4
<b>Figura 2.</b> Tricomas na <i>Cannabis sativa L.</i> (Bonini <i>et al.</i> , 2018).....	5
<b>Figura 3.</b> Tricoma glandular bulboso (Happyana <i>et al.</i> , 2013). ....	6
<b>Figura 4.</b> Tricoma glandular capitado-séssil (Happyana <i>et al.</i> , 2013).....	6
<b>Figura 5.</b> Tricoma capitado com caule (Happyana <i>et al.</i> , 2013). ....	6
<b>Figura 6.</b> Biossíntese dos canabinoides na planta <i>Cannabis sativa L.</i> (adaptado de (Walsh <i>et al.</i> , 2021)). ....	13
<b>Figura 7.</b> Estrutura química do canabinoide delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021).. ....	16
<b>Figura 8.</b> Estrutura química do canabinoide delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021).. ....	17
<b>Figura 9.</b> Estrutura química do canabinoide canabidiol (CBD) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021). ....	17
<b>Figura 10.</b> Estrutura química do canabinoide canabigerol (CBG) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021).. ....	18
<b>Figura 11.</b> Estrutura química do canabinoide canabicromeno (CBC) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021).....	19
<b>Figura 12.</b> Estrutura química do canabinoide canabinol (CBN) (Micalizzi <i>et al.</i> , 2021) ....	20
<b>Figura 13.</b> Elementos do sistema endocanabinoide. Biossíntese dos canabinoides endógenos (AEA e 2-AG) a partir da N- acetilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e da lipase diacilglicerol (DAGL) respetivamente. Transportador membranar dos endocanabinoides (EMT). A FAAH é a enzima responsável pela degradação do AEA enquanto a MAGL é responsável pela degradação do 2-AG, originando o AA e o glicerol. Os recetores aos quais estes canabinoides endógenos estabelecem ligação são os seguintes: CB1, CB2, GPR18, GPR55, GPR119 e TRPs e, no núcleo, PPARs (adaptado de (Pagano <i>et al.</i> , 2022)).....	22
<b>Figura 14.</b> Estrutura química do canabinoide endógeno anandamida (AEA) (Legare <i>et al.</i> , 2022).....	23

<b>Figura 15.</b> Estrutura química do canabinoide endógeno 2- araquidonil glicerol (2-AG) (Legare <i>et al.</i> , 2022)..	23
<b>Figura 16.</b> A anandamida e 2-araquidonoil glicerol são endocanabinoides que ativam os recetores canabinoides pré-sinápticos do tipo 1 (CB1) para inibir a libertação de neurotransmissores como o GABA e o glutamato. Este processo é conseguido através da inibição da entrada de cálcio na célula pré-sináptica e aumentando o efluxo de potássio para fora da célula. A síntese dos endocanabinoides é iniciada pela ativação do recetor do glutamato, que ativa a decomposição do diacilglicerol em 2-AG. Este endocanabinoide é transportado de forma retrógrada para a fenda sináptica onde ativa o recetor CB1 pré-sináptico (adaptado de (Halawa <i>et al.</i> , 2018)).	24
<b>Figura 17.</b> Canabinoides endógenos (2-AG e AEA). O AEA é sintetizado pela NAPE-PDL enquanto que o 2-AG é pela DAGL. Uma vez sintetizados, ligam-se ao transportador membranar (EMT) ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinoides. AEA é degradado pela FAAH dando origem ao AA e à EtNH <sub>2</sub> , e o 2-AG pela FAAH ou pela MAGL dando origem a AA e glicerol. Um mecanismo alternativo é mediado pela ciclooxigenase - 2 (COX-2) que converte a AEA a prostalandina etanolaminas (adaptado de (Fonseca <i>et al.</i> , 2013)).	25
<b>Figura 18.</b> Localização dos recetores canabinoides CB1 e CB2 no organismo humano (adaptado de (Neves, 2020)).	27
<b>Figura 19.</b> Localização dos recetores CB1 e CB2 no cérebro. O recetor CB1 localiza-se no córtex (1), núcleo caudado (2), gânglios basais (3), hipotálamo (4), cerebelo (5), hipocampo (6), amígdala (7), medula (8), e o recetor CB2 localiza-se nas células da glia (9) (adaptado de (Szejko <i>et al.</i> , 2022)).	27

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Diferentes tipos de tricomas glandulares (adaptado de (Happyana <i>et al.</i> , 2013; Farag <i>et al.</i> , 2017; Bonini <i>et al.</i> , 2018)). .....	5
<b>Tabela 2.</b> Diferentes tipos de canabinoides (adaptado de (VanDolah <i>et al.</i> , 2019)). ....	11
<b>Tabela 3.</b> Formulações à base de canabinoides (adaptado de (de Carvalho <i>et al.</i> , 2017; Bonn-Miller <i>et al.</i> , 2018; Fraguas-Sánchez <i>et al.</i> , 2018) .....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG - 2- araquidonilglicerol

5-HT1A - Subtipo de recetor da 5-hidroxitriptamina

$\Delta$ 8-THC - Delta-8-tetrahidrocanabinol

$\Delta$ 9-THC - Delta-9-tetrahidrocanabinol

AAN - Academia Americana de Neurologia (do inglês, *American Academy of Neurology*)

AEA - Anandamida

ACM - Autorização de colocação no mercado

AIM - Autorização de introdução no mercado

AO - Ácido olivetólico

CBC - Canabicromeno

CBCA - Ácido canabicroménico

CBD - Canabidiol

CBDA - Ácido canabidiólico

CBE - Canabielsoína

CBG - Canabigerol

CBGA - Ácido canabigerólico

CBL - Canabiciclol

CBN - Canabinol

CBND - Canabinodiol

CBT - Canabitriol

COX-2 - Ciclooxygenase-2

DAGL- Lipase diacilglicerol (do inglês, *Diacylglycerol lípase*)

D2 - Recetor D2 de dopamina

EEA - Espaço Económico Europeu

EM - Esclerose Múltipla

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

EMT - Transportador membranar dos endocanabinoides (do inglês, *Endocannabinoid membrane transporter*)

ENT1 - Transportador de nucleosídeos 1 (do inglês, *Equilibrative nucleoside transporter 1*)

ESSTS - Sociedade Europeia para o Estudo da Síndrome de *Tourette* (do inglês, *European Society for the Study of Tourette Syndrome*)

FAAH - Hidrolase das amidas de ácidos gordos (do inglês, *Fatty acid amide hydrolase*)

GPP - Geranyl difosfato (do inglês, *Geranyl diphosphate*)

GPR55 - Recetor 55 acoplado à proteína G

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

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

MAGL - Lipase monoacilglicerol (do inglês, *Monoacylglycerol lipase*)

NAPE-PLD - N- acetilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (do inglês, *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D*)

NAT - N-acetiltransferase

NMDA- N-metil D-aspartato

OMS - Organização Mundial de Saúde

PKS - Policetídeo sintase III (do inglês, *Poliketide syntase*)

REM - Movimento rápido dos olhos (do inglês, do inglês, *Rapid Eyes Movement*)

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TGO - Transaminase Glutâmico Oxalacética

THC - Tetrahydrocannabinol

THCA - Ácido tetra-hidrocanabinólico

TRPA1- Recetor de potencial transitório anquirina 1 (do inglês, *Transient Receptor Potential Ankyrin 1*)

TRPV1 - Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 1 (do inglês, *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*)

TRPV2 - Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 2 (do inglês, *Transient Receptor Potential Vanilloid 2*)

TRPV3 - Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 3 (do inglês, *Transient Receptor Potential Vanilloid 3*)

TRPV4 - Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 4 (do inglês, *Transient Receptor Potential Vanilloid 4*)

## I. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa L.* é uma planta anual herbácea, cultivada principalmente na Ásia Central (Índia e China) desde a antiguidade (Russo *et al.*, 2008).

A canábis foi, desde cedo, utilizada com finalidades variadas, nomeadamente, fabrico de fibras, fins recreativos, alimentação através de sementes e para fins medicinais. Já era usada como anestésico, analgésico, diurético, laxante, anti-helmíntico e ainda a nível veterinário (Bonini *et al.*, 2018).

A utilização da canábis na medicina Chinesa é descrita na mais antiga farmacopeia do mundo, designada de *Pen-ts'Chin*, na qual se refere o uso da canábis no tratamento de diversos problemas, nomeadamente, dores reumáticas, problemas intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino (Zuardi, 2006).

A planta *Cannabis sativa L.* é considerada um dos produtos ilícitos mais consumidos a nível mundial. Contudo, a existência de um potencial terapêutico de interesse para a comunidade científica, levou a reconsiderações sobre o tema, resultando em alterações na legislação de vários países, incluindo Portugal (Cardeira, 2022).

A *Cannabis sativa L.* é uma planta quimicamente complexa, devido aos seus numerosos constituintes. Os canabinoides, uma classe química encontrada na canábis, são produzidos nos tricomas da planta. Entre os canabinoides da canábis, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), naturalmente presente sob a forma de um ácido ( $\Delta^9$ -ácido tetrahydrocannabinólico), é o principal constituinte psicoativo da planta. A descarboxilação do ácido, com o tempo ou pela ação do calor, é necessária para formar o ácido farmacologicamente ativo, o  $\Delta^9$ -THC (Radwan *et al.*, 2021).

O canabidiol (CBD), outro canabinoide de interesse terapêutico, é utilizado no tratamento da epilepsia pediátrica (Radwan *et al.*, 2021).

Para além do  $\Delta^9$ -THC e do CBD, o canabinol (CBN), o canabigerol (CBG) e o canabicromeno (CBC) são outros canabinoides presentes e identificados na *Cannabis sativa L.*. A comunidade científica refere que os efeitos farmacológicos dos fitocannabinóides resultam da sua capacidade de interagir com os recetores canabinoides

e/ou com outros tipos de alvos farmacológicos, incluindo os recetores não canabinoides (Radwan *et al.*, 2021).

### 1.1. Motivação

Atualmente, o tema “aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa L.*” tem sido cada vez mais debatido e documentado nos telejornais e nas plataformas digitais. Os constituintes desta planta têm sido foco de intensa curiosidade por parte dos investigadores devido à legalidade da sua utilização, em Portugal, em casos refratários ao tratamento farmacológico convencional de diversas patologias, mediante uma prescrição médica especial. Com base nestes pressupostos, a escolha deste tema tornou-se importante pelo facto de ser um assunto atual e permitir que esteja atualizada nas indicações terapêuticas desta planta e/ou seus componentes, bem como nas formulações farmacêuticas já aprovadas. Esta dissertação permite-me atualizar ainda mais os meus conhecimentos, particularmente úteis considerando que trabalho em farmácia comunitária e lido todos os dias com utentes.

### 1.2. Objetivos

Esta dissertação teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o estado de arte do uso de canábis medicinal, com o intuito de elucidar as aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa L.*, conhecer as formulações farmacêuticas desenvolvidas para a sua veiculação e administração, bem como os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais atualmente disponíveis no mercado.

### 1.3. Metodologia

Para a realização da presente dissertação efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da *PubMed*, *Google Scholar* e *Web of Science*, utilizando diferentes palavras-chave: “*cannabis*”, “*formulation*”, “*pharmaceutical development*”, “*cannabinoids*”, “*cannabidiol*”, “*terpenes*” e “*tetrahydrocannabidiol*”. O espaço temporal da pesquisa

foi delimitado aos anos de 2000 a 2024 e a pesquisa incidiu sobre estudos que incluem o desenvolvimento de formulações que veiculam cannabis e/ou os seus componentes, bem como formulações aprovadas em uso nos países que apresentam uma legislação específica nesta área.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Botânica da *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis sativa* L. é considerada uma planta anual (i.e., germina, floresce e morre no período de um ano), dioica (ou seja, planta masculina e planta feminina) e angiospérmica (i.e., o fruto protege a semente) (Figura 1) (Happyana *et al.*, 2013; Farag *et al.*, 2017).

Esta espécie tem como classificação taxonômica: Reino - *Plantae*; Divisão - *Magnoliophyta*; Classe - *Magnoliopsida*; Ordem - *Rosales*; Família - *Cannabaceae*; Género – *Cannabis*; Espécie - *Cannabis sativa* L (Moleiro, 2020).

A *Cannabis sativa* L. apresenta caules angulosos e ramificados, sulcos com interior lenhoso, e pode atingir até 5 metros de altura, dependendo de diversos fatores, como as condições ambientais e a variedade genética (Bonini *et al.*, 2018; Medeiros *et al.*, 2021). As folhas são verdes e acinzentadas e apresentam bordas picotadas. As flores masculinas não apresentam pétalas, mas possuem tépalas amarelas e cinco anteras. As flores femininas germinam nas axilas e produzem um fruto liso, cinza-acastanhado (Bonini *et al.*, 2018; Medeiros *et al.*, 2021).



**Figura 1.** Planta masculina (A) e planta feminina (B) de *Cannabis sativa* L. (Bonini *et al.*, 2018). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A *Cannabis sativa L.* é rica em tricomas (Figura 2). Os tricomas são estruturas microscópicas que se observam nas folhas, brácteas e caules da planta (Bonini *et al.*, 2018), sendo divididos em duas classes: tricomas glandulares e tricomas não glandulares (Farag *et al.*, 2017). Os tricomas glandulares são constituídos por uma série de células diferenciadas, com diversas propriedades funcionais, nomeadamente as células secretoras e as células do pedúnculo (Farag *et al.*, 2017). Os tricomas não glandulares não produzem terpenos nem canabinoides. As plantas masculinas têm pouco interesse medicinal porque desenvolvem poucos tricomas glandulares e, conseqüentemente, produzem poucos fitocanabinoides e terpenos (Happyana *et al.*, 2013; Farag *et al.*, 2017).



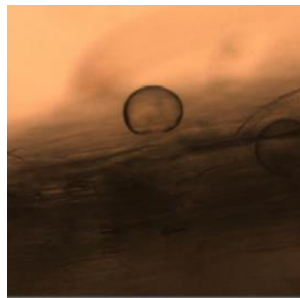
**Figura 2.** Tricomas na *Cannabis sativa L.* (Bonini *et al.*, 2018). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Os tricomas glandulares podem ser divididos em três tipos (Happyana *et al.*, 2013; Farag *et al.*, 2017), tal como apresentado na Tabela 1.

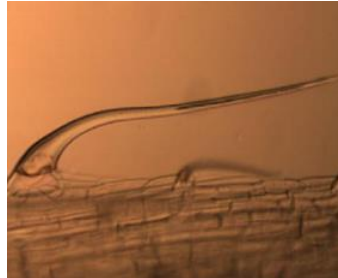
**Tabela 1.** Diferentes tipos de tricomas glandulares (adaptado de (Happyana *et al.*, 2013; Farag *et al.*, 2017; Bonini *et al.*, 2018)).

Tricoma bulboso (Figura 3)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tricomas de menores dimensões encontrados na superfície da planta;</li><li>• Folhas vegetativas, brácteas e caules (maior densidade populacional).</li></ul>
----------------------------	--

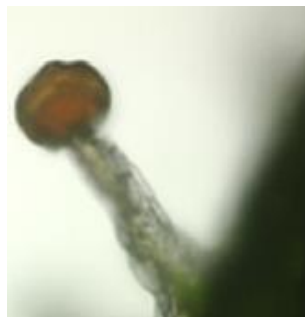
Tricoma capitado-séssil (Figura 4)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estrutura simples;</li><li>• Cabeça dos tricomas conecta diretamente às células do mesófilo;</li><li>• Folhas vegetativas, brácteas e caules.</li></ul>
Tricoma capitado com caule (Figura 5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estrutura complexa;</li><li>• Cabeça de resina apoiada num talo do tricoma;</li><li>• Brácteas e folhas florais.</li></ul>



**Figura 3.** Tricoma glandular bulboso (Happyana *et al.*, 2013). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Figura 4.** Tricoma glandular capitado-séssil (Happyana *et al.*, 2013). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Figura 5.** Tricoma capitado com caule (Happyana *et al.*, 2013). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Os tricomas glandulares são o principal local de síntese dos canabinoides (Happyana *et al.*, 2013). Os fitocanabinoides presentes nos tricomas glandulares são responsáveis pela defesa e pela interação com herbívoros e pragas, enquanto os terpenos são os compostos que conferem o odor típico da *Cannabis sativa L.* (Bonini *et al.*, 2018).

Os terpenos, bem como os fitocanabinoides, presentes nas folhas e flores servem como barreira para diminuir as perdas de água pela planta. Na planta fêmea, os terpenos produzidos (pineno, limoneno, terpineol e borneol) são conhecidos por possuírem propriedades repelentes de insetos e ajudam a eliminar o crescimento da vegetação circundante (Bonini *et al.*, 2018).

A quantidade de canabinoides na *Cannabis sativa L.* é influenciada por diversos fatores, como as condições ambientais (e.g., temperatura e humidade), os nutrientes no solo, a presença de parasitas, a radiação solar e pela genética da planta (Micalizzi *et al.*, 2021).

Um clima com chuvas escassas, baixa humidade e sol, desenvolve plantas ricas em componentes psicoativos (Bonini *et al.*, 2018).

Os nutrientes do solo também influenciam a produção de canabinoides. Por exemplo, o magnésio e o ferro são elementos importantes para a produção de fitocanabinoides, pois servem de cofatores para reações enzimáticas (Bonini *et al.*, 2018).

A resina dos tricomas glandulares constitui um sistema de defesa, conseguem prender insetos e apresentam propriedades antibióticas e antifúngicas (Bonini *et al.*, 2018).

A exposição da *Cannabis sativa L.* a uma maior quantidade de radiações ultravioleta B (UV-B, i.e., com comprimento de onda compreendido entre os 280 nm e os 315 nm) produz teores superiores de  $\Delta^9$ -THC. O  $\Delta^9$ -THC é mais estável às radiações UV-B comparativamente com outros canabinoides (Bonini *et al.*, 2018).

Segundo Meijer *et al.* a quantidade produzida de THC e CBD na planta *Cannabis sativa L.* é influenciada pela presença de dois genes, designadamente de  $B_T$  e  $B_D$  (de Meijer *et al.*, 2003). Uma planta que herdou um gene  $B_T$  de cada progenitor é uma planta homocigótica ( $B_TB_T$ ) e produz a enzima THC sintetase (de Meijer *et al.*, 2003). Tal situação permite biossintetizar maiores quantidades de THC e níveis menores de CBD. Por outro lado, uma planta que herdou um gene  $B_D$  de cada progenitor é uma planta

homozigótica ( $B_D B_D$ ) e produz a enzima CBD sintetase (de Meijer *et al.*, 2003). Neste caso produz-se maiores quantidades de CBD e menor teor de THC. Uma planta heterozigótica que herdou um gene  $B_T$  e um gene  $B_D$ , expressa ambas as enzimas e produz quantidades semelhantes de CBD e THC (de Meijer *et al.*, 2003).

Segundo Staginnus *et al.*, a ocorrência de polimorfismos na sequência da THCA sintetase está relacionada com o predomínio do canabinoide THC. Utilizaram um sistema de marcadores PCR D589, e mostraram que o sinal do marcador está relacionado com a presença de THC (a presença de um alelo  $B_T$ ) (Staginnus *et al.*, 2014).

A produção de terpenos na planta da *Cannabis sativa L.* varia de acordo com as condições ambientais. Por exemplo, na presença de luz, a quantidade de terpenos aumenta, diminuindo com uma maior fertilidade do solo (Bonini *et al.*, 2018).

## 2.2. Cultivo da *Cannabis sativa L.*

A *Cannabis sativa L.* biossintetiza compostos orgânicos, os canabinoides, sendo esta a razão pela qual há um grande interesse no cultivo desta planta (Micalizzi *et al.*, 2021).

A planta masculina tem uma duração de vida curta e nas últimas semanas do seu ciclo de crescimento produz pólen, acabando por morrer após a sua libertação. Por outro lado, em ambiente natural, a planta feminina tem uma vida mais longa, favorecendo o desenvolvimento de sementes férteis. Os canabinoides e os terpenos encontram-se em concentrações variadas nas partes aéreas da planta, mas as flores femininas constituem a principal fonte de canabinoides (Potter, 2014).

### 2.2.1. Cultivo ao ar livre

A planta da *Cannabis sativa L.* pode ser cultivada ao ar livre (i.e., cultivo “*outdoor*”). Este tipo de cultivo é mais vulnerável às alterações climáticas, à invasão de pragas, às doenças e às contaminações (Potter, 2014).

O cultivo “*outdoor*” pode ser realizado através da disseminação das sementes da planta. O ciclo de vida tem uma duração de 4 a 6 meses, dependendo da época de plantação e da sua variedade (Farag *et al.*, 2017).

### 2.2.2. Cultivo interior

O cultivo interior, também designado por cultivo “*indoor*”, é realizado em infraestruturas adequadas e tem como objetivo obter plantas com grande quantidade de resina produzida pelos tricomas da *Cannabis sativa L.* e evitar plantas masculinas indesejadas. Com este tipo de cultivo obtém-se um sistema interior com condições ambientais controladas (em termos de humidade, temperatura, luminosidade), bem como um fornecimento adequado de oxigénio e nutrientes que favorecem o crescimento da planta (Farag *et al.*, 2017).

No cultivo interior, o controlo de uma humidade adequada é fundamental durante todo o processo de crescimento da planta, desde a germinação das sementes, propagação vegetativa até à sua colheita. As plantas mais jovens requerem mais humidade comparativamente às mais envelhecidas. Outros parâmetros ambientais igualmente importantes para a produção interior desta planta são o nível de luz, o fotoperíodo, a temperatura e a concentração de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (ElSohly *et al.*, 2017).

A circulação de ar também é um parâmetro importante no cultivo interior. A regulação da troca de gases e vapor de água entre as folhas e o ambiente é conseguido através da existência de um fluxo de ar à volta da superfície das folhas. Este processo pode afetar a condução térmica da camada limite da folha, o balanço energético e, finalmente, a fisiologia e o crescimento da planta. Para um melhor controlo da circulação de ar é possível recorrer-se a ventiladores elétricos (ElSohly *et al.*, 2017).

O cultivo interior pode ser realizado através de propagação de sementes, propagação vegetativa e micropropagação. Atendendo ao controlo dos parâmetros de cultivo, este tipo de cultivo proporciona um melhor conhecimento do perfil dos compostos químicos presente na planta. Este aspeto é crucial quando o cultivo da canábis é para fins medicinais.

i. Propagação através de sementes

A propagação através de sementes é o método convencional para cultivar a planta *Cannabis sativa L.*. As sementes precisam de um ambiente húmido, calor e circulação de ar para uma germinação adequada. O método mais utilizado consiste em colocar as sementes, em vasos biodegradáveis, num solo húmido e arejado. A germinação das sementes começa ao fim de quatro a cinco dias, e, em alguns casos, ao fim de quinze dias obtêm-se sementes viáveis dependendo da variedade da planta, idade, condições de armazenamento, temperatura do solo e quantidade de água (ElSohly *et al.*, 2017).

ii. Propagação vegetativa

A propagação vegetativa através do uso de estacas é o método mais eficaz e eleito para a produção da planta *Cannabis sativa L.*. Neste caso, recorre-se a uma planta mãe, na qual, lhe é retirado um ramo com cerca de 6-10 cm de comprimento. Este processo permite obter um clone com um perfil químico específico (ElSohly *et al.*, 2017).

Para a propagação vegetativa no solo, um ramo apical é cortado e colocado em água destilada. A base da estaca é mergulhada numa outra solução, contendo uma hormona de enraizamento, e plantada num vaso contendo um meio de crescimento. As plantas são irrigadas regularmente e mantidas sob condições ambientais controladas. O enraizamento começa ao fim de duas a três semanas, e, em seguida, são transplantadas para vasos maiores (ElSohly *et al.*, 2017).

iii. Micropropagação

Na micropropagação são utilizadas culturas de tecidos com o objetivo de aumentar a taxa de multiplicação dos genótipos desejados. Embora a propagação vegetativa seja o método preferencial para a produção da *Cannabis sativa L.*, esta está limitada por apresentar uma taxa de multiplicação lenta, baixa sobrevivência de alguns clones e a necessidade de uma plantação abundante da planta. A micropropagação é um método de cultivo interior bastante eficaz para a produção de clones comparativamente à propagação vegetativa. Contudo, esta técnica apresenta algumas limitações, sendo uma das principais a baixa

sobrevivência das plântulas, quando transferidas das condições *in vitro* para o meio ambiente (ElSohly *et al.*, 2017).

### 2.3. Biossíntese dos canabinoides

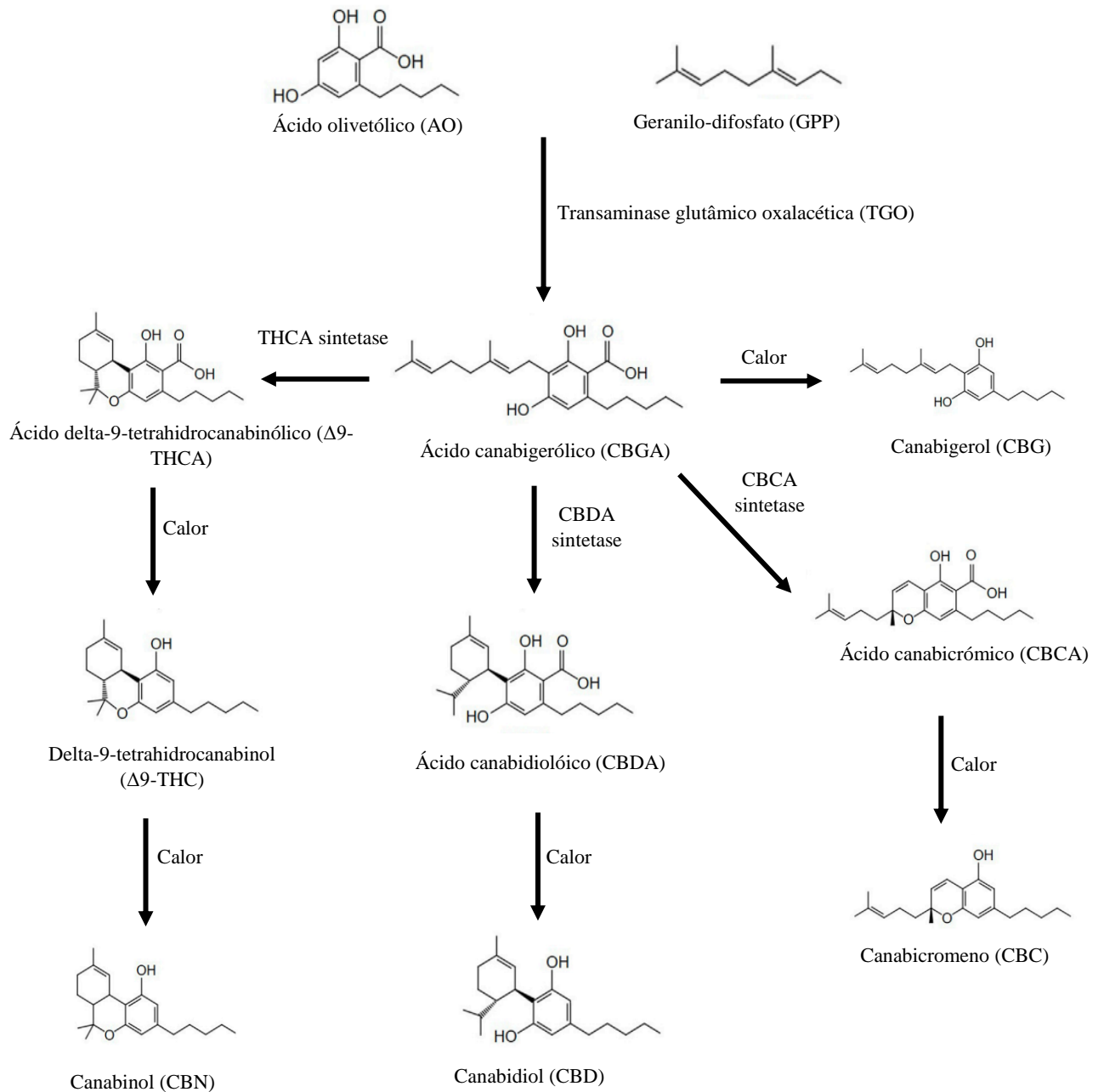
O termo canabinoide refere-se a substâncias, naturais ou artificiais (Tabela 2), que se ligam e ativam os recetores do sistema endocanabinoide. Os canabinoides incluem os canabinoides endógenos (também designados por endocanabinoides), que são os canabinoides encontrados no sistema nervoso e imunológico dos animais e seres humanos, os canabinoides naturais (ou fitocanabinoides), que incluem os compostos encontrados na planta da canábis, e os canabinoides sintéticos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Diferentes tipos de canabinoides (adaptado de (VanDolah *et al.*, 2019)).

<b>Canabinoides endógenos</b>	<b>Canabinoides naturais</b>	<b>Canabinoides sintéticos</b>
Anandamida (AEA)	Canabidiol (CBD)	Dronabinol
2-araquidonoilglicerol (2-AG)	Tetrahydrocanabidiol (THC)	Nabilona
	Canabigerol (CBG)	
	Canabicromeno (CBC)	
	Canabinol (CBN)	

As flores da planta feminina da *Cannabis sativa L.* contêm na sua composição tricomas que são responsáveis pela biossíntese e pelo armazenamento dos fitocanabinoides. O processo de biossíntese dos fitocanabinoides envolve dois locais distintos dos tricomas: (i) o citoplasma das células da glândula que, por ação enzimática da policetídeo sintase III (PKS), promove uma reação de condensação entre o hexanoil-CoA com três moléculas de malonil-CoA para formar o ácido olivetólico (AO), e (ii) o plastídio que permite a formação do geranilo-difosfato (GPP). Em seguida, o AO juntamente com o GPP, pela ação enzimática da transaminase glutâmico oxalacética (TGO), originam o primeiro canabinoide, o ácido canabigerólico (CBGA) (Figura 6) (Bonini *et al.*, 2018; Walsh *et al.*, 2021; Govindarajan *et al.*, 2023).

A síntese do ácido tetrahydrocannabinólico (THCA), do ácido canabidiolólico (CBDA) e do ácido canabicromico (CBCA), processa-se através das oxidociclasas específicas, i.e., THCA sintetase, CBDA sintetase e CBCA sintetase, respetivamente. O CBDA quando sofre uma descarboxilação origina o CBD, assim como, o CBCA origina o canabicromeno (CBC), o  $\Delta^9$ -THCA origina o CBN, e o CBGA origina o canabigerol (CBG) (Figura 6) (Walsh *et al.*, 2021; Govindarajan *et al.*, 2023).



**Figura 6.** Biossíntese dos canabinoides na planta *Cannabis sativa L.* (adaptado de (Walsh *et al.*, 2021)).

Na planta *Cannabis sativa* L. foram identificados mais de 550 compostos naturais, pertencentes a 23 classes químicas, onde 120 compostos são classificados como fitocanabinoides (Bonn-Miller *et al.*, 2018).

Os fitocanabinoides podem ser divididos em 11 subclasses:  $\Delta$ 9-THC, delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC), CBD, CBG, CBC, canabinodiol (CBND), canabielsoína (CBE), canabicitrol (CBL), CBN, canabitriol (CBT) e outros. Estes compostos apresentam diferentes afinidades para os dois principais receptores do sistema endocanabinoide, o CB1 e o CB2, e apresentam, adicionalmente, outros alvos moleculares (ElSohly *et al.*, 2017; Bonn-Miller *et al.*, 2018; Rock *et al.*, 2021).

Contudo, neste trabalho destacam-se os fitocanabinoides que são os mais abundantes e com maior interesse terapêutico:  $\Delta$ 9-THC,  $\Delta$ 8-THC, CBD, CBG, o CBC e o CBN. Além dos fitocanabinoides derivados da planta, os canabinoides sintéticos exógenos foram sintetizados e caracterizados. Estes canabinoides exógenos são análogos sintéticos do THC e incluem o dronabinol e a nabilona (Tabela 2) (Bonn-Miller *et al.*, 2018).

Os fitocanabinoides, bem como, os canabinoides sintéticos, podem afetar diretamente o sistema endocanabinoide por diferentes mecanismos farmacológicos, nomeadamente pela sua ação antagonista ou ação agonista (Bonn-Miller *et al.*, 2018).

## 2.4. Compostos químicos da planta *Cannabis sativa L.* com interesse terapêutico

### 2.4.1. Fitocanabinoides

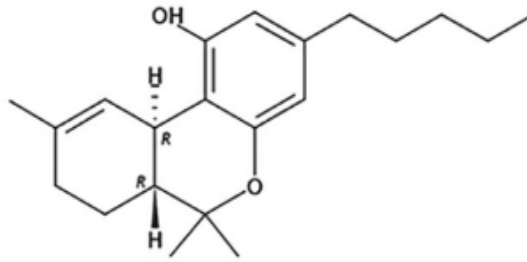
Os fitocanabinoides são substâncias lipofílicas, com estrutura química constituída por uma base de 21 átomos de carbono, formada por três anéis (cicloexano, tetrahidropirano e benzeno). São biossintetizados e acumulados como ácidos canabinoides, sendo, posteriormente, descarboxilados na sua forma neutra (de Paulo *et al.*, 2015; Moleiro, 2020).

Tanto a planta masculina como a feminina conseguem produzir os mesmos canabinoides e com o mesmo grau de atividade. No entanto, a planta feminina contém maior quantidade de canabinoides por apresentar folhas e estruturas reprodutoras maiores, viver mais tempo e continuar a produzir inflorescências mesmo não estando fertilizada (Moleiro, 2020).

Em seguida, destacam-se os fitocanabinoides com maior interesse terapêutico, ou seja, o  $\Delta^9$ -THC, o  $\Delta^8$ -THC, o CBD, o CBG, o CBC e o CBN.

#### **Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)**

O  $\Delta^9$ -THC (Figura 7) tem origem num ácido, o ácido  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinólico ( $\Delta^9$ -THCA), presente nos tricomas glandulares das folhas e brácteas da inflorescência da planta que, posteriormente, sofre um processo de descarboxilação com a idade ou com o aquecimento, originando o  $\Delta^9$ -THC. O  $\Delta^9$ -THC, canabinoide mais investigado pela comunidade científica, é o constituinte químico mais abundante da flor de canábis, sendo que todos os outros compostos minoritários presentes na planta derivam da degradação ou de modificações moleculares do THC (Bonn-Miller *et al.*, 2018).



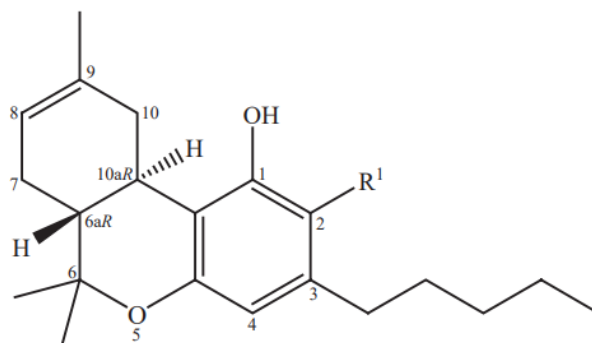
**Figura 7.** Estrutura química do canabinoide delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) (Micalizzi *et al.*, 2021). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O  $\Delta$ 9-THC presente na *Cannabis sativa L.* é o principal responsável pelos efeitos psicoativos característicos desta planta e é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 (Bonn-Miller *et al.*, 2018; MacCallum *et al.*, 2018; Rock *et al.*, 2021).

Entre as várias atividades farmacológicas estudadas, o  $\Delta$ 9-THC contribui para reduzir a dor aguda e crônica, especialmente a dor neuropática, ajuda a estimular o apetite em doentes com cancro avançado, reduz as náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia e demonstrou efeitos benéficos na síndrome de *Tourette* (MacCallum *et al.*, 2018; Rock *et al.*, 2021).

### **Delta-8-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC)**

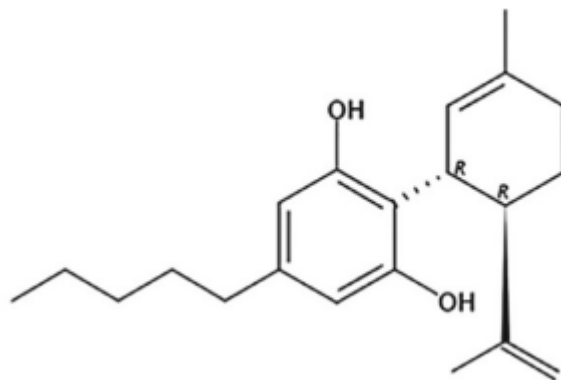
O  $\Delta$ 8-THC (Figura 8) resulta da isomerização ácida do  $\Delta$ 9-THC e é também considerado um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2. Este composto está presente apenas em algumas variedades de plantas da canábis. Ao contrário do  $\Delta$ 9-THC, o  $\Delta$ 8-THC apresenta uma baixa atividade como substância psicoativa. O  $\Delta$ 8-THC tem sido utilizado em crianças submetidas a tratamentos de quimioterapia devido à sua propriedade antiemética, com o objetivo de prevenir os vômitos e outros efeitos colaterais da quimioterapia (Rock *et al.*, 2021).



**Figura 8.** Estrutura química do canabinoide delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC) (Micalizzi *et al.*, 2021). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Canabidiol (CBD)

O CBD (Figura 9) é o principal canabinoide não psicoativo presente na *Cannabis sativa L.* e foi isolado, pela primeira vez, em 1940. Ao contrário do  $\Delta$ 9-THC, o CBD apresenta um efeito antagonista nos recetores CB1 e CB2, explicando, provavelmente, a ausência da sua ação psicoativa. Também exerce uma ação antagonista do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) (Franco *et al.*, 2021; Rock *et al.*, 2021). O CBD é considerado um agonista total do subtipo do recetor 5-HT1A (5-hidroxitriptamina – recetor acoplado à proteína G onde o neurotransmissor serotonina se liga) o que justifica a sua possível indicação como antidepressivo. Adicionalmente, este composto atua como agonista no recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 1 (TRPV1, do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) e inibe a captação da adenosina através do transportador de nucleosídeos 1 (ENT1, do inglês *Equilibrative Nucleoside Transporter 1*) (Franco *et al.*, 2021; Rock *et al.*, 2021).

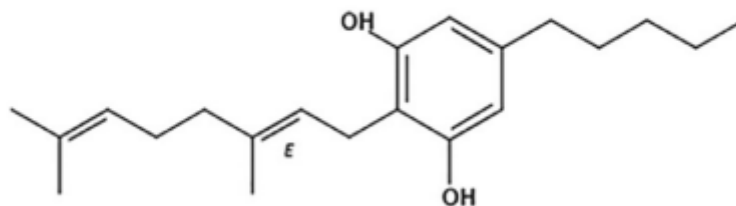


**Figura 9.** Estrutura química do canabinoide canabidiol (CBD) (Micalizzi *et al.*, 2021). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O CBD apresenta várias propriedades farmacológicas, nomeadamente, analgésicas, ansiolíticas, antieméticas, anti-inflamatórias, neuroprotetoras, imunomoduladores e anticonvulsivas (MacCallum *et al.*, 2018; Franco *et al.*, 2019; Rock *et al.*, 2021). A ação terapêutica mais promissora do CBD é no tratamento da epilepsia em crianças (síndrome de *Dravet* e síndrome de *Lennox–Gastaut*) (Rock *et al.*, 2021).

### Canabigerol (CBG)

O CBG (Figura 10) resulta da descarboxilação do CBGA, sendo este o precursor dos fitocanabinoides  $\Delta^9$ -THC, CBD e CBC (Figura 6) (Walsh *et al.*, 2021).



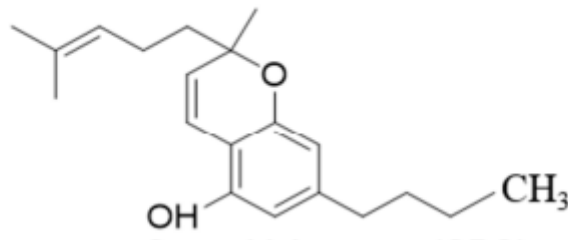
**Figura 10.** Estrutura química do canabinoide canabigerol (CBG) (Micalizzi *et al.*, 2021). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O CBG é um fitocanabinol não psicoativo e é um agonista parcial fraco para os recetores CB1 e CB2 (Rock *et al.*, 2021; Walsh *et al.*, 2021). Adicionalmente, o CBG ativa os canais TRPV1, o recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 2 (TRPV2, do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 2*), recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 3 (TRPV3, do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 3*), recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 4 (TRPV4, do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 4*) e recetor de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1, do inglês *Transient Receptor Potential Ankyrin 1*), em baixas concentrações, e também atua no recetor 5-HT1A e no recetor  $\alpha$ 2-adrenérgico (Walsh *et al.*, 2021).

O CBG apresenta ação anti-inflamatória e neuroprotetora em doenças neurodegenerativas, reduz as náuseas e estimula o apetite em doentes com cancro (Rock *et al.*, 2021).

### Canabicromeno (CBC)

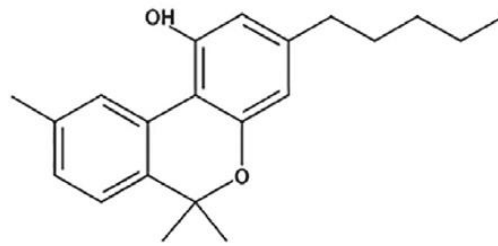
O CBC (Figura 11) é um dos fitocanabinoides mais estáveis, tendo sido detetado em amostras centenárias de *Cannabis sativa L.*. Na fase vegetativa da planta, a quantidade de CBC é superior comparativamente à fase reprodutiva. Este composto não apresenta ação psicoativa mediada pelo recetor CB1 (Bonini *et al.*, 2018), é um agonista parcial do recetor CB2, ativa os canais TRPA1, TRPV3 e TRPV4 (Walsh *et al.*, 2021). Contudo, estudos mais recentes referem que o CBC tem afinidade semelhante para os dois recetores do sistema endocanabinoide (i.e., CB1 e CB2) (Walsh *et al.*, 2021). Este composto apresenta propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (de Lima *et al.*, 2021).



**Figura 11.** Estrutura química do canabinoide canabicromeno (CBC) (Micalizzi *et al.*, 2021). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Canabinol (CBN)

O CBN (Figura 12) apresenta baixa afinidade para os recetores canabinoides, apesar de apresentar uma maior afinidade para o recetor CB2. Este facto pode explicar a sua envolvimento no sistema imunitário (Lambert *et al.*, 2005).



**Figura 12.** Estrutura química do canabinoide canabinol (CBN) (Micalizzi *et al.*, 2021)  
Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license  
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### 2.4.2 Terpenos

Os tricomas glandulares produzem um óleo essencial que apresenta na sua constituição os terpenos. Estes compostos estão presentes nas flores e nas folhas e são responsáveis pela fragância da planta *Cannabis sativa L.*, devido à sua elevada volatilidade (Ibrahim *et al.*, 2019). A mistura de diferentes terpenos com os ácidos fitocanabinoides da planta são uma estratégia de defesa mecânico-química contra alguns predadores (Ibrahim *et al.*, 2019).

Dados da literatura relatam uma possível contribuição dos terpenos nas propriedades farmacológicas de alguns produtos derivados da *Cannabis sativa L.*, definindo a interação entre os terpenos e os canabinoides como efeito *entourage*, ou seja, potenciam a ação dos canabinoides através do sinergismo (Moleiro, 2020; Micalizzi *et al.*, 2021).

Por exemplo, o pineno, um dos terpenos presente na canábis, foi descrito como um inibidor da acetilcolinesterase, com capacidade de neutralizar o efeito de intoxicação do THC (Ibrahim *et al.*, 2019; Micalizzi *et al.*, 2021). Além disso, o  $\beta$ -cariofileno, que representa o sesquiterpeno mais abundante na canábis, interage com o recetor CB2 e é responsável pelos efeitos anti-inflamatórios de algumas preparações de canábis (Ibrahim *et al.*, 2019; Micalizzi *et al.*, 2021).

O  $\beta$ -mirceno, um dos monoterpenos presentes na canábis, possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anticonvulsivantes, podendo ainda agir como um agente relaxante músculo-esquelético (Pertwee *et al.*, 2014; Moleiro, 2020).

O  $\Delta$ -limoneno possui atividades antioxidante e anticonvulsivante e o  $\Delta$ -linalol é sedativo, ansiolítico, analgésico e anti-inflamatório e provoca ainda apoptose em células cancerígenas (Pertwee *et al.*, 2014; Moleiro, 2020).

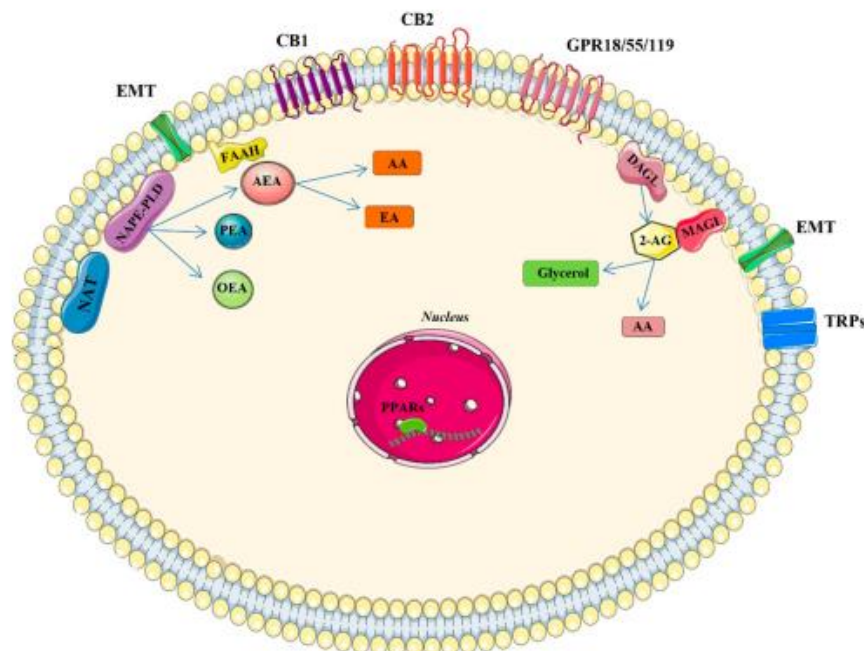
#### 2.4.3 Outros compostos

Os fitocanabinoides e os terpenos não são os únicos compostos químicos ativos da *Cannabis sativa L.*. Outros constituintes que fazem parte da planta podem contribuir para os efeitos da canábis, nomeadamente (Bonn-Miller *et al.*, 2018): compostos nitrogenados (33 conhecidos), aminoácidos (18 conhecidos), proteínas, enzimas e glicoproteínas (11 conhecidos), açúcares e compostos relacionados (34 compostos), hidrocarbonetos (50 conhecidos), álcoois simples (7 conhecidos), aldeídos simples (12 conhecidos) cetonas simples (13 conhecidas), ácidos simples (20 conhecidos), ácidos gordos (27 conhecidos), ésteres simples e lactonas (13 conhecidos), esteróides (15 conhecidos), fenóis não canabinoides (25 conhecidos), flavonoides (27 conhecidos), vitaminas (1 conhecida), pigmentos (2 conhecidos), elementos (9 conhecidos), fenantrenos (4 conhecidos), spiroindans (2 conhecidos), xantonas (1 conhecida) e bifenilos (1 conhecida).

## 2.5. Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é um sistema molecular/biológico complexo distribuído por todo o corpo. Este sistema desempenha um papel fundamental em diversos processos fisiológicos para manter um equilíbrio interno no cérebro, na pele, no trato digestivo, no fígado, nos sistemas respiratório, cardiovascular e reprodutivo, regula a libertação de citocinas pela microglia, e influencia diretamente o comportamento emocional, a cognição, a fertilidade e a gravidez (Pagano *et al.*, 2022).

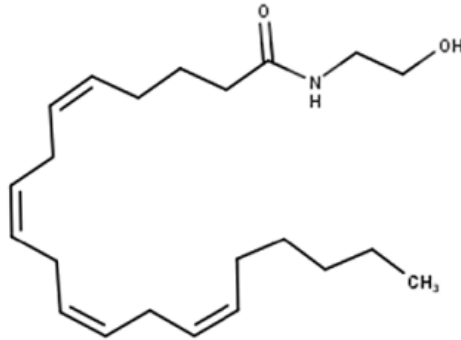
O sistema endocanabinoide é constituído pelos (Figura 13): (i) recetores CB1 e CB2; (ii) endocanabinoides endógenos, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG); (iii) enzimas metabólicas responsáveis pela sua síntese e degradação, nomeadamente, N-acetiltransferase (NAT), N-araquidonil fosfatidiletanolamina – fosfolipase D (NAPE-PDL), amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH), lipase monoacilglicerol (MAGL), transportador membranar de endocanabinoides (EMT) (Pagano *et al.*, 2022).



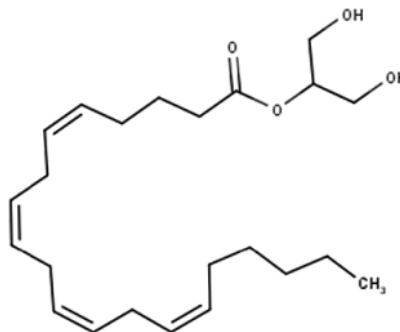
**Figura 13.** Elementos do sistema endocanabinoide. Biossíntese dos canabinoides endógenos (AEA e 2-AG) a partir da N- acetilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e da lipase diacilglicerol (DAGL) respetivamente. Transportador membranar dos endocanabinoides (EMT). A FAAH é a enzima responsável pela degradação do AEA enquanto a MAGL é responsável pela degradação do 2-AG, originando o AA e o glicerol. Os recetores aos quais estes canabinoides endógenos estabelecem ligação são os seguintes: CB1, CB2, GPR18, GPR55, GPR119 e TRPs e, no núcleo, PPARs (adaptado de (Pagano *et al.*, 2022)).

### 2.5.1. Endocanabinoides endógenos

O sistema endocanabinoide é composto por 2 endocanabinoides endógenos, nomeadamente, a AEA (Figura 14) e o 2-AG (Figura 15).



**Figura 14.** Estrutura química do canabinoide endógeno anandamida (AEA) (Legare *et al.*, 2022). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



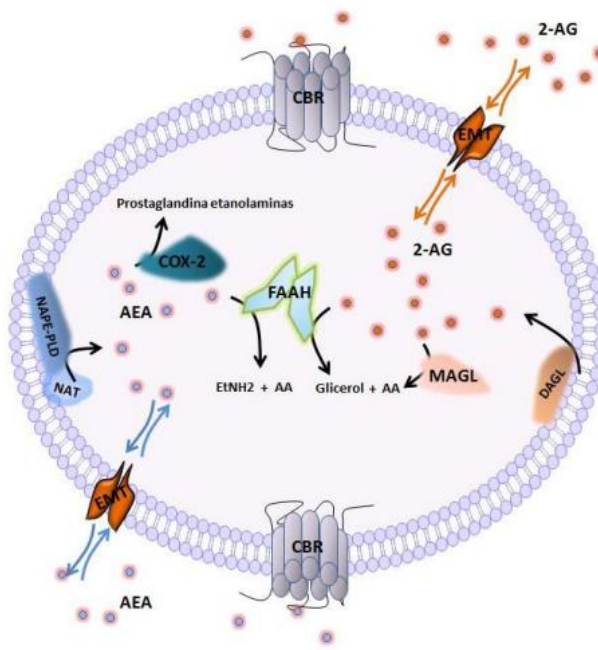
**Figura 15.** Estrutura química do canabinoide endógeno 2- araquidonil glicerol (2-AG) (Legare *et al.*, 2022). Reproduzido sob os termos e as condições da Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O endocanabinoide 2-AG atua como um agonista total dos recetores CB1 e CB2, e, embora apresente capacidade de se ligar aos dois tipos de recetores canabinoides com a mesma afinidade, apresenta afinidade baixa a moderada. Por outro lado, o composto AEA funciona como agonista parcial e apresenta uma maior afinidade para o recetor CB1 (Walsh *et al.*, 2021).



O composto AEA é sintetizado pelas enzimas NAT e NAPE-PDL. O 2-AG é sintetizado através da lipase diacilglicerol (DAGL). Uma vez sintetizados, o AEA e o 2-AG ligam-se ao transportador membranar dos endocanabinoides (EMT), ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinoides (CB1 e CB2) (Figura 16).

O EMT remove rapidamente estes compostos, sendo a AEA degradada pela enzima FAAH, resultando o ácido araquidónico (AA) e a etanolamina (EtNH<sub>2</sub>), enquanto o 2-AG é degradado pela FAAH ou pela MAGL, originando o AA e o glicerol. Um mecanismo alternativo é mediado pela ciclooxigenase-2 (COX-2) que converte a AEA em prostaglandina etanolaminas (Figura 17) (Fonseca *et al.*, 2013; Bonini *et al.*, 2018; Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018; Barrales-Cureño *et al.*, 2020).



**Figura 17.** Canabinoides endógenos (2-AG e AEA). O AEA é sintetizado pela NAPE-PDL enquanto que o 2-AG é pela DAGL. Uma vez sintetizados, ligam-se ao transportador membranar (EMT) ficando disponíveis para atuar nos recetores canabinoides. AEA é degradado pela FAAH dando origem ao AA e à EtNH<sub>2</sub>, e o 2-AG pela FAAH ou pela MAGL dando origem a AA e glicerol. Um mecanismo alternativo é mediado pela ciclooxigenase - 2 (COX-2) que converte a AEA a prostaglandina etanolaminas (adaptado de (Fonseca *et al.*, 2013)).

### 2.5.2. Recetores canabinoides

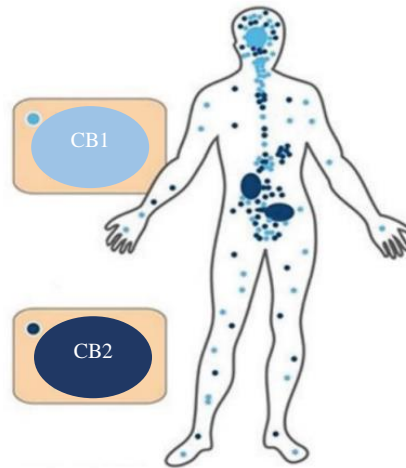
No início da década de 90, foram descobertos dois recetores endocanabinoides, classificados como recetores canabinoides do tipo 1 (CB1) e recetores canabinoides do tipo 2 (CB2) (Godoy-Matos *et al.*, 2006; Bonini *et al.*, 2018; Neves, 2020).

Estes dois recetores pertencem a uma família de proteínas que se encontram nas membranas celulares acoplados à proteína G (Godoy-Matos *et al.*, 2006; Happyana *et al.*, 2013; Neves, 2020; Medeiros *et al.*, 2021; Walsh *et al.*, 2021). Quando ativados pelos endocanabinoides, interferem com diversas vias de sinalização, e exercem os seus efeitos em vários órgãos e tecidos, em virtude de apresentarem uma distribuição bastante ampla pelo organismo humano (Figura 18).

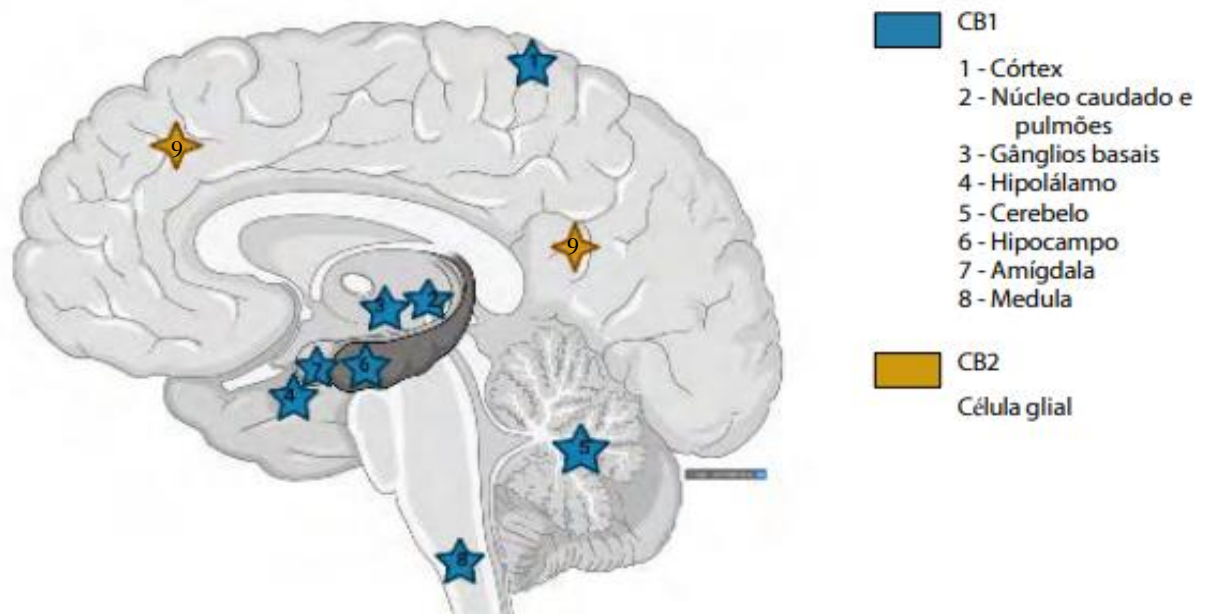
O recetor CB1 é um polipeptídeo constituído por 472-473 aminoácidos (Barrales-Cureño *et al.*, 2020). Estes recetores encontram-se presentes fundamentalmente no sistema nervoso central, com predomínio na zona do hipocampo, bulbo e cerebelo, todas as regiões que estão envolvidos no humor, nas funções cognitivas e no controlo motor, sendo os principais responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Também foram localizados em áreas periféricas, como intestino, fígado, tecido adiposo e células imunes (Godoy-Matos *et al.*, 2006; Bonini *et al.*, 2018; Neves, 2020).

O CB2 é um polipeptídeo constituído por 360 aminoácidos (Barrales-Cureño *et al.*, 2020). Os recetores CB2 estão localizados principalmente no sistema imunológico (amígdalas, baço e linfócitos) e no sistema nervoso periférico, especialmente na microglia (Figura 17) (Godoy-Matos *et al.*, 2006; Szejko *et al.*, 2022). Recentemente, foi descoberto o recetor CB2 no sistema nervoso central (Szejko *et al.*, 2022).

O cérebro do ser humano contém níveis elevados de recetores canabinoides, cerca de 10 vezes mais que recetores opióides (Figura 19). Dada a expressão dos recetores dos canabinoides no sistema nervoso e as interações entre os canabinoides com os neurotransmissores, como dopamina, glutamato, serotonina, e GABA, a *Cannabis sativa L.* apresenta atualmente um grande interesse médico (Bonini *et al.*, 2018).



**Figura 18.** Localização dos receptores canabinoides CB1 e CB2 no organismo humano (adaptado de (Neves, 2020)).



**Figura 19.** Localização dos receptores CB1 e CB2 no cérebro. O recetor CB1 localiza-se no córtex (1), núcleo caudado (2), gânglios basais (3), hipotálamo (4), cerebelo (5), hipocampo (6), amígdala (7), medula (8), e o recetor CB2 localiza-se nas células da glia (9) (adaptado de (Szejko *et al.*, 2022)).

## 2.6. Ações farmacológicas dos diferentes componentes da planta *Cannabis sativa L.*

### **CBD**

O CBD é um canabinoide que apresenta atividade anticonvulsivante. Os mecanismos responsáveis por esta atividade incluem o antagonismo do recetor acoplado à proteína G 55 (GPR55), a dessensibilização dos recetores TRPV1, e inibição do transporte de adenosina (Franco *et al.*, 2021).

A indicação para o tratamento da epilepsia começou com a história de Charlotte Figi, uma jovem com síndrome de *Dravet* (SD) que conseguiu diminuir as convulsões através da administração de um extrato de *Cannabis sativa L.* que continha um elevado teor de CBD (Franco *et al.*, 2021).

Uma formulação líquida que contém CBD foi aprovada, em 2018, pela U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) e, em 2019, pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês, *European Medicines Agency*), para o tratamento de convulsões associadas a duas encefalopatias epiléticas graves, a SD e a síndrome de *Lennox - Gastaut* (LGS, do inglês *Lennox - Gastaut syndrome*). Em 2020, a mesma apresentação farmacêutica recebeu a aprovação pela FDA para o tratamento de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa (TSC, do inglês *Tuberous Sclerosis Complex*) (Franco *et al.*, 2021).

O CBD é um antagonista do recetor GPR55, o que inibe a libertação dos iões de  $Ca^{2+}$  e a hiperexcitabilidade neuronal. Este processo, desempenha um papel importante, uma vez que reduz as convulsões associadas à SD (Franco *et al.*, 2019; Franco *et al.*, 2021).

Um segundo mecanismo pelo qual o CBD atua é ao nível dos canais TRPV1. Estes canais estão presentes no sistema nervoso central e o CBD consegue regular a atividade neuronal e aumentar os níveis de iões  $Ca^{2+}$  (Franco *et al.*, 2019; Franco *et al.*, 2021). Este aumento de iões de  $Ca^{2+}$  leva à produção de anandamida, e o CBD inibe a FAAH (enzima responsável pela hidrólise da anandamida), aumentando assim a sua disponibilidade. A anandamida é transportada para a fenda sináptica e interage com os recetores CB1 pré-sinápticos, conseguindo inibir a neurotransmissão (Lopes, 2021). Desta forma, este mecanismo pode ser um alvo de atuação para o tratamento da epilepsia (Franco *et al.*, 2019; Franco *et al.*, 2021).

O CBD está assim indicado no tratamento da síndrome de *Dravet* e da síndrome de *Lennox–Gastaut* (Bonini *et al.*, 2018; Franco *et al.*, 2019; Franco *et al.*, 2021).

## **THC e CBD**

Atualmente, os fármacos utilizados para tratar a espasticidade associada à esclerose múltipla incluem o baclofeno, a tizanidina, o diazepam e a toxina botulínica (Flachenecker *et al.*, 2014; Bonini *et al.*, 2018; Fragozo *et al.*, 2020). Contudo, estas opções terapêuticas nem sempre se revelam eficazes, podendo apresentar, a longo prazo, alguns efeitos adversos. Desta forma, o uso da *Cannabis sativa L.* no tratamento desta patologia tem estado a aumentar (Bonini *et al.*, 2018).

A indústria farmacêutica desenvolveu um extrato padronizado de THC e CBD, comercializado na forma de solução para pulverização bucal, para o tratamento da espasticidade e dor associados à patologia esclerose múltipla. Este extrato padronizado apresenta o nome comercial de Sativex<sup>®</sup> e será posteriormente abordado com mais pormenor nesta dissertação (Bonini *et al.*, 2018).

Os componentes da canábis podem atuar a nível do sono, melhorando a sua qualidade (Bonini *et al.*, 2018). Em particular, o CBD pode ter potencial terapêutico no tratamento de insónias, no distúrbio comportamental do sono REM (do inglês, *Rapid Eyes Movement*) e também na sonolência diurna excessiva. O  $\Delta$ 9-THC apresenta capacidade de diminuir a latência do sono, mas a administração a longo prazo pode prejudicar a qualidade do sono (Bonini *et al.*, 2018).

A *Cannabis sativa L.* apresenta também efeitos ansiogénicos e ansiolíticos (Bonini *et al.*, 2018). Como a *Cannabis sativa L.* contém o  $\Delta$ 9-THC e o CBD, com diferentes propriedades psicoativas, baixas doses de  $\Delta$ 9-THC têm efeitos ansiolíticos, e altas doses apresentam efeitos ansiogénicos. Por outro lado, o CBD apresenta efeitos ansiolíticos em animais e humanos devido à sua ação nas áreas límbica e paralímbica. O efeito ansiolítico do CBD pode explicar o facto de algumas pessoas com transtornos de ansiedade utilizarem a canábis em automedicação para conseguir um alívio dos sintomas (Bonini *et al.*, 2018).

### **Análogo sintético de $\Delta$ 9-THC**

Devido à distribuição do sistema endocanabinoide no intestino, os derivados de *Cannabis sativa L.* estão disponíveis para o tratamento de náuseas e vômitos. A nabilona, um análogo sintético do  $\Delta$ 9-THC, foi aprovada em 1985 pela FDA, para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em situações que não respondam à terapêutica com agentes antieméticos convencionais, como os antagonistas do recetor de dopamina 2 (D2) (Bonini *et al.*, 2018; Bonn-Miller *et al.*, 2018).

O tratamento terapêutico a curto prazo com nabilona e dronabinol pode ser benéfico no caso de apneia obstrutiva do sono (Calik *et al.*, 2017). O efeito da nabilona também pode ser útil para reduzir pesadelos associados a transtornos de stress pós-traumático e melhorar a qualidade do sono em doentes com dor crónica (Bonini *et al.*, 2018).

## 2.7. Indicações terapêuticas da *Cannabis sativa* L.

Nos últimos anos, o interesse pela canábis tem vindo a mudar, uma vez que muitas das investigações científicas têm revelado um potencial terapêutico em diferentes patologias. Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), a 31 de janeiro de 2019, através da deliberação nº11/CD/2019, aprovou uma lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis. Contudo, tais produtos só devem ser prescritos apenas nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes.

Desta forma, ao abrigo do ponto 4º do artigo 17º do Decreto-Lei nº8/2019 de 15 de janeiro, a lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis incluem (INFARMED, Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro):

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

### 2.7.1. Espasticidade associada à esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença autoimune, crônica, neurológica e progressiva, que afeta o sistema nervoso central. As fibras nervosas das células do sistema nervoso estão revestidas por mielina que é essencial para que os estímulos sejam propagados corretamente. Na esclerose múltipla, a mielina é destruída, o que afeta a transmissão de informação entre o cérebro e o resto do corpo (Cardeira, 2022; Haddad *et al.*, 2022; de França Cunha *et al.*, 2023).

Atualmente, a esclerose múltipla apresenta quatro manifestações clínicas (de França Cunha *et al.*, 2023): (i) a forma recidivante-remittente caracterizada pelo agravamento dos sintomas, mas uma recuperação total ou parcial ao longo termo; (ii) a forma secundária progressiva, na qual a doença se torna progressiva com ou sem recidivas; (iii) forma primária progressiva caracterizada por um declínio funcional desde o início dos sintomas; e (iv) a forma remittente-progressiva, na qual a doença passa por um período de progressão onde pode ocorrer recuperação das funções afetadas, mas posteriormente a doença piora fora do período dos surtos.

Os sintomas mais comuns da esclerose múltipla incluem espasticidade, dor neuropática, tremores, disfunção da bexiga e perturbações de memória (Haddad *et al.*, 2022).

O tratamento farmacológico desta patologia tem como objetivo retardar o avanço da doença, reduzindo a atividade inflamatória e a ocorrência de surtos. Para tal, o tratamento farmacológico inclui a utilização de fármacos das classes terapêuticas dos antiespasmódicos, relaxantes musculares e benzodiazepinas (Cardeira, 2022; Longoria *et al.*, 2022). Contudo, nem sempre estes tratamentos farmacológicos conseguem dar respostas ao alívio dos sintomas, sendo necessárias a existência de novas alternativas.

Atualmente existe disponível no mercado o medicamento Sativex<sup>®</sup>, que contém CBD e THC, como uma terapêutica adjuvante para o tratamento de espasticidade, moderada a grave, em adultos com esclerose múltipla (Cardeira, 2022; Haddad *et al.*, 2022).

Os canabinoides ativam os recetores CB1, inibindo a libertação do GABA e do glutamato e promovendo o fecho dos canais de cálcio e a abertura dos canais de potássio. Como consequência, ocorre uma redução da excitabilidade neuronal, modulando a dor e os movimentos involuntários (Cardeira, 2022; Longoria *et al.*, 2022). A ativação dos

recetores CB2 à superfície dos linfócitos T (presentes no sangue periférico) reduz os antigénios e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a inflamação e promovendo a remielinização, o que contribui para um atraso na progressão da doença (Bonini *et al.*, 2018; Cardeira, 2022).

### 2.7.2 Náuseas e vômitos

Um dos principais fatores que diminui a qualidade de vida dos doentes oncológicos são as náuseas e os vômitos provocados pelo tratamento com os agentes quimioterápicos (Cardeira, 2022; Legare *et al.*, 2022).

Um dos primeiros usos medicinais da canábis foi o tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia (Bonini *et al.*, 2018; Neves, 2020). Os canabinoides exercem o seu efeito antiemético por ligação ao recetor canabinoide localizado no tronco encefálico, que inibe neurotransmissores, como o GABA, envolvidos no processo do vômito (Neves, 2020).

Para os doentes refratários às terapias farmacológicas convencionais (i.e., com antagonistas do recetor D2), a utilização de canabinoides pode ser uma alternativa para a melhoria dos sintomas (Bonini *et al.*, 2018; Bonn-Miller *et al.*, 2018; Neves, 2020).

### 2.7.3 Dor

A dor pode ser causada por diversos fatores, tais como fisiológicos, motivacionais, cognitivos e afetivos. Os três principais sistemas de dor são o nociceptivo, o neuropático e o central. A dor nociceptiva resulta de danos nos tecidos e é normalmente descrita como dor latejante, dolorosa ou aguda. A dor neuropática é causada por danos nos nervos, que desencadeiam mensagens de dor imprecisas para o tálamo e o córtex. A dor central resulta da amplificação do sistema periférico devido à disfunção persistente do sistema nervoso central (Pantoja-Ruiz *et al.*, 2022).

O tratamento farmacológico para a dor, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é feito através da utilização de agentes analgésicos, anti-inflamatórios e opioides. O

consumo excessivo de opioides tornou-se um problema, uma vez que o uso contínuo apresenta elevado risco de tolerância (i.e., necessidade de doses cada vez maiores para atingir o efeito analgésico inicial) e dependência química (Matias *et al.*, 2022).

A utilização das preparações com *Cannabis sativa L.* para o tratamento da dor é muito antiga (Cardeira, 2022; Pantoja-Ruiz *et al.*, 2022).

Quando um tecido é danificado são produzidos endocanabinoides (AEA e 2-AG), de forma a suprimir a inflamação e a sensibilização, através da ativação dos recetores canabinoides. O AEA é mobilizado em resposta à inflamação e a danos nos tecidos nervosos e modulam os sinais nociceptivos por ativação dos recetores CB1. O 2-AG é importante na modulação da dor, induz analgesia em situações de *stress* (Hill *et al.*, 2017; Almeida, 2020; Cardeira, 2022). Através do funcionamento dos endocanabinoides na modulação da dor, é possível ter uma perspetiva do mecanismo de ação dos canabinoides exógenos e qual a sua eficácia (Almeida, 2020).

Os recetores CB1 estão presentes nos gânglios da raiz dorsal e nos terminais nociceptivos do corno dorsal da medula espinal, onde inibem a libertação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor. Os recetores CB2 estão presentes em células imunitárias e queratinócitos, e intervêm na libertação de endorfinas que atuam nos recetores opioides dos neurónios aferentes primários, inibindo a nocicepção (Cardeira, 2022).

Os fitocanabinoides ativam os recetores canabinoides (CB1 e CB2), o THC inibe a COX-2 e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas E2 e estimula a lipoxigenase. O CBD aumenta os níveis de AEA através da inibição da FAAH. Desta forma, o THC é mais adequado para o alívio de dores de carácter neuropático e o CBD para o tratamento de dores com carácter inflamatório (Mlost *et al.*, 2020; Cardeira, 2022).

Legare *et al.* constataram que a administração do dronabinol (i.e., análogo sintético de THC) isoladamente foi ineficaz no tratamento da dor neuropática (Legare *et al.*, 2022).

#### 2.7.4 Síndrome de *Gilles de la Tourette*

A síndrome de *Gilles de la Tourette* é uma perturbação neuropsiquiátrica despoletada geralmente na infância, que se caracteriza por tiques motores e vocais. Esta síndrome está frequentemente associada a comorbilidades psiquiátricas, tais como perturbação de défice de atenção/hiperatividade, comportamento/perturbação obsessivo-compulsiva, ansiedade, ataques de raiva, perturbações do sono e depressão (Milosev *et al.*, 2019; Szejko *et al.*, 2022).

A fisiopatologia da síndrome de *Gilles de la Tourette* ainda é desconhecida, contudo supõe-se que os tiques ocorrem como resultado de um desequilíbrio a nível do córtico-estriado-tálamo-cortical ou causado por desequilíbrios em diversos sistemas de neurotransmissão, incluindo o dopaminérgico, o gabaérgico, o glutaminérgico, o serotoninérgico, o histaminérgico e os sistemas endocanabinóides (Szejko *et al.*, 2022).

As diretrizes da Academia Americana de Neurologia (AAN, do inglês, *American Academy of Neurology*) e da Sociedade Europeia para o Estudo da Síndrome de *Tourette* (ESSTS, do inglês *European Society for the Study of Tourette Syndrome*) recomendam a terapia comportamental e a terapia farmacológica, principalmente com o recurso a agentes antipsicóticos, como tratamentos de primeira linha para os tiques (Szejko *et al.*, 2022).

O nabiximols (Sativex<sup>®</sup>) é comercializado na forma de solução para pulverização bucal e apresenta na sua composição 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD. Em 2016, Trainor *et al.* descreveram o caso de um jovem com 26 anos que apresentava a Síndrome de *Gilles de la Tourette* e após um tratamento de 4 semanas com nabiximols numa dose de 2 x 2 puffs/dia (= 10,8 mg de THC e 10 mg de CBD), registou-se uma redução acentuada dos tiques motores (85%) e vocais (90%) medidos pela *Rush Video Rating Scale* (RVRS) (Trainor *et al.*, 2016). A RVRS é uma escala baseada em vídeo utilizada na Síndrome de *Gilles de la Tourette* para avaliar a gravidade dos tiques nos doentes (Riechmann *et al.*, 2023).

Jakubovski *et al.* descreveram um caso de um jovem com 19 anos com diagnóstico de Síndrome de *Gilles de la Tourette*, a realizar terapia da fala e terapêutica farmacológica com agentes antipsicóticos sem sucesso e com baixa qualidade de vida (Jakubovski *et al.*,

2017). O tratamento com Bedrocan<sup>®</sup>, produto contendo 22% de THC e 1% de CBD, foi iniciado com uma dose de 0,1 g por dia e foi gradualmente aumentado para 0,6 g por dia. O acompanhamento ao longo de 8 meses deste doente revelou uma melhoria dos tiques e da qualidade de vida, uma vez que este doente já conseguia manter conversas normais com fluência de um discurso quase normal (Jakubovski *et al.*, 2017).

Alguns ensaios clínicos com dronabinol e com nabiximols têm demonstrado evidências do valor terapêutico da cannabis em doentes com Síndrome de *Gilles de la Tourette*, nomeadamente, uma maior segurança comparativamente à terapêutica convencional (Cardeira, 2022; Legare *et al.*, 2022).

#### 2.7.5 Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*)

A epilepsia é uma doença neurológica que se caracteriza por uma disfunção cerebral, na qual ocorrem crises convulsivas de forma aleatória e imprevisível (Neves, 2020). Atualmente, os medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia apresentam efeitos adversos significativos, tais como, sono, tonturas, aumento de peso, vômitos, crescimento de pelos, afeções cutâneas e hiperplasia gengival (Neves, 2020). Desta forma, surgiu o interesse pelos canabinoides como uma alternativa terapêutica para os doentes que não aderem ao tratamento farmacológico convencional, considerando os elevados efeitos adversos. O interesse científico pela utilização da cannabis no tratamento da epilepsia em crianças tem vindo a aumentar, uma vez que os efeitos adversos são muito reduzidos (Neves, 2020).

A Síndrome de *Dravet* consiste numa encefalopatia epilética genética rara, que se manifesta nos primeiros meses de vida e se caracteriza por crises refratárias e elevada taxa de morte súbita (Carneiro *et al.*, 2019). A Síndrome de *Lennox-Gaustaut* é uma encefalopatia epilética multifatorial, que se manifesta no início da infância, associada a um défice cognitivo (Carneiro *et al.*, 2019).

As crises convulsivas ocorrem a partir de estímulos neurológicos produzidos por neurotransmissores. Os canabinoides podem intervir de forma a inibir a propagação

destes estímulos (Neves, 2020; Cardeira, 2022). Embora os mecanismos de ação exatos ainda sejam desconhecidos, o CBD atua inibindo a recaptação e degradação da AEA que, por sua vez, interage com os recetores CB1, resultando na inativação dos circuitos neuronais envolvidos na propagação das convulsões (Neves, 2020; Cardeira, 2022).

Em 2018, a FDA, aprovou o medicamento Epidiolex<sup>®</sup>, também uma solução oral, para a o tratamento de convulsões em doentes a partir dos dois anos de idade, com Síndrome de *Dravet* ou Síndrome de *Lennox-Gaustaut* (Mazurkiewicz-Beldzińska *et al.*, 2022). Em Portugal, este medicamento não é comercializado (Mazurkiewicz-Beldzińska *et al.*, 2022).

#### 2.7.6 Glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia ótica caracterizada pela perda de células ganglionares da retina e subsequente degeneração progressiva do nervo ótico. O glaucoma apresenta-se como a causa mais comum de cegueira irreversível no mundo (Lopez *et al.*, 2023).

Os recetores CB1 e CB2 foram identificados no aparelho visual. Os recetores CB1 estão presentes no epitélio e endotélio da córnea, corpo ciliar, íris, canal de *Schlemm*, malha trabecular, coróide e muitas camadas da retina: células ganglionares, plexiformes internos e externos, núcleo interno e segmentos externos de células fotorrecetoras. Os recetores CB2 encontram-se no epitélio da córnea e, como os recetores CB1, em muitas camadas da retina: camada nuclear de células ganglionares, núcleo interno e segmentos internos de células fotorrecetoras (Lopez *et al.*, 2023).

O uso da canábis e a redução da pressão intraocular foi demonstrada em 1970, ocorrendo uma redução de 30% da pressão intraocular em indivíduos consumidores de canábis (Hepler *et al.*, 1971). O THC reduziu a pressão intraocular. No entanto, a curta duração de ação (3-4 horas), a incidência de efeitos psicoativos, e a ausência de evidências não recomendam a utilização de canabinoides para o tratamento do glaucoma (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

Um estudo recente, demonstrou que o  $\Delta^9$ -THC, com uma dosagem de 5 mg sublingual diminui significativamente a pressão intraocular. O canabinoide sintético, WIN55212-2

(um agonista CB1/CB2), em doses de 25-50 µg, teve um efeito semelhante (Legare *et al.*, 2022). Contudo, a falta de mais dados clínicos origina a dúvida da utilização desta substância no tratamento do glaucoma (Legare *et al.*, 2022).

### 2.7.7 Estimulação do apetite

Um dos principais sintomas associados a infecções por HIV e em doentes com cancro é a perda de apetite e, conseqüentemente, a perda de peso (Cardeira, 2022).

Existem 3 hormonas que são responsáveis pela regulação do apetite, a grelina (níveis elevados associam-se a aumento do apetite), o péptido YY (níveis elevados em períodos pós-prandiais) e a leptina (inibe a fome por via hipotalâmica). A administração de canábis leva ao aumento de grelina e leptina e à redução do péptido YY (Cluny *et al.*, 2015; Cardeira, 2022).

Uma vez que a quimioterapia diminui os níveis de grelina, a canábis pode constituir uma possível terapêutica para ajudar a estimular o apetite nas pessoas que realizam tratamento com agentes quimioterápicos (Cardeira, 2022).

A FDA aprovou o Marinol<sup>®</sup> (dronabinol, análogo sintético de THC), em 1992, e o Syndros<sup>®</sup> (dronabinol, análogo sintético de THC), em 2016, como estimulante do apetite em pessoas com HIV (Correia-da-Silva *et al.*, 2019).

## 2.8. Formas Farmacêuticas para veiculação da *Cannabis sativa L.* e/ou seus derivados

A *Cannabis sativa L.* tem na sua composição canabinoides que são responsáveis pelas suas ações farmacológicas e encontram-se presentes nas formulações aprovadas (Stella *et al.*, 2021).

Dos produtos comercializados, as formulações destinadas à administração por via oral é a que transmite mais segurança e uma melhor adesão por parte do utente, e é de fácil administração (Stella *et al.*, 2021).

No entanto, os produtos destinados à administração por via oral proporcionam uma baixa biodisponibilidade dos canabinoides, devido à absorção lenta e irregular destes compostos, e ao facto de os canabinoides serem facilmente degradados pelos ácidos do suco gástrico (Bruni *et al.*, 2018; Stella *et al.*, 2021; Palrasu *et al.*, 2022).

As formulações orais de THC apresentam uma biodisponibilidade reduzida (6%-10%) devido à sua instabilidade no pH ácido do estômago e ao facto de sofrerem metabolização hepática pela enzima CYP450 (CYP3A4 e CYP2C9). Esta enzima transforma o THC num metabolito, o 11-OHTHC, igualmente potente, que, por sua vez, é metabolizado em THC-COOH, sendo já este um metabolito inativo (Reddy *et al.*, 2023).

O CBD também apresenta baixa biodisponibilidade oral, devido à sua baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem no fígado pelas enzimas CYP (CYP3A4 e CYP2C19), sendo responsáveis pela perda de 75% de fármaco que atinge a corrente sanguínea (Reddy *et al.*, 2023).

A biodisponibilidade das preparações farmacológicas com canabinoides atualmente disponíveis para administração oral, o dronabinol (cápsula (Marinol<sup>®</sup>) e solução (Syndros<sup>®</sup>)), a nabilona (cápsula (Cesamet<sup>®</sup>) e solução (Epidiolex<sup>®</sup>), é melhorada através da utilização de substâncias adjuvantes (tensioativos, solubilizantes, co-solventes) e pela tecnologia de complexação (como as ciclodextrinas) (Bruni *et al.*, 2018; Stella *et al.*, 2021; Palrasu *et al.*, 2022).

As ciclodextrinas, do ponto de vista farmacêutico, são utilizadas para aumentar a solubilidade aquosa dos fármacos pouco solúveis, melhorando a estabilidade e mascarando o sabor/odor desagradável de uma formulação (Stella *et al.*, 2021).

A biodisponibilidade também pode ser aumentada através da combinação das formulações orais de canabinoides com uma alimentação rica em lípidos. A absorção do CBD aumenta quando administrado juntamente com álcool ou com uma refeição rica em gorduras (Palrasu *et al.*, 2022).

A biodisponibilidade dos canabinoides é aumentada através da incorporação de óleo de sésamo/gergelim (veículo com triglicerídeos de cadeia longa contendo 42% de ácido oleico, 40% de ácido linoleico e 16% de ácido palmítico) numa formulação com canábis. Desta forma, quando o CBD e o THC são administrados com triglicerídeos de cadeia longa, estes veículos conseguem evitar o efeito de primeira passagem obter uma maior biodisponibilidade destes compostos, tornando-se assim uma formulação mais eficaz (Palrasu *et al.*, 2022).

O Marinol<sup>®</sup> está disponível no mercado em cápsulas redondas de gelatina mole que contêm 2,5; 5; ou 10 mg de dronabinol formulado em óleo de gergelim (Stella *et al.*, 2021).

A solução Syndros<sup>®</sup> contém 5 mg de dronabinol veiculados em 1 mL de: álcool desidratado 50% (*m/m*), polietilenoglicol 400, propilenoglicol, além de conservantes e antioxidantes (Stella *et al.*, 2021).

A nabilona, Cesamet<sup>®</sup>, está disponível em cápsulas e contém polivinilpirrolidona e excipientes de amido (Stella *et al.*, 2021).

O Epidiolex<sup>®</sup> é uma solução oral que contém 100mg/ml de canabidiol purificado dissolvido em óleo de gergelim e 10% de etanol (Stella *et al.*, 2021). De acordo com o resumo das características do produto, o papel da dieta do utente é muito importante, a coadministração de CBD com uma refeição rica em gorduras/calorias aumenta a sua absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade oral (Stella *et al.*, 2021).

A empresa farmacêutica *Echo Pharmaceuticals* está a desenvolver uma formulação de comprimidos de CBD (Arvisol<sup>®</sup>) para tratar doenças neurológicas, incluindo a síndrome de *Rett*, a esquizofrenia e a epilepsia. A formulação é constituída por CBD (6,7% *m/m*), monolaurato de sacarose (13,3%), ácido ascórbico (0,7%) e lactose, que são combinados

no processo de granulação húmida para produzir os grânulos e os comprimidos (De Vries *et al.*, 2017; De Vries *et al.*, 2018; Palrasu *et al.*, 2022).

A administração pulmonar é uma via comum de administração da cannabis através da inalação de planta aquecida ou de fumo de cigarros. Esta via de administração é eficaz uma vez que tem um início de ação rápido (5-10 min), veiculação rápida para o sistema nervoso central e elevada biodisponibilidade sistémica. Além disso, é útil para utentes que não estão em condições de poder recorrer à via oral (por exemplo, utentes com náuseas, vómitos). Para evitar a produção de subprodutos tóxicos através da combustão, a vaporização é uma técnica pela qual a cannabis é aquecida à temperatura de vaporização do canabinoide mas abaixo do ponto de combustão (van de Donk *et al.*, 2019).

A empresa *Tetra Bio-Pharma*, dos Estados Unidos América (EUA), está a desenvolver uma formulação para inalação de cannabis seca e comprimida, contendo THC, CBD e vários terpenos, para o tratamento da dor e da inflamação. Esta formulação está atualmente a ser testada em ensaios clínicos no Canadá e nos EUA (Walser *et al.*, 2020).

Em Portugal, o Tilray Flor Seca THC 18 é uma substância de origem vegetal para inalação por vaporização. Recomenda-se que este produto seja administrado com um vaporizador com marcação CE e certificado como dispositivo médico para cannabis medicinal. No vaporizador é colocada a quantidade de Flor Seca prescrita pelo médico (deve ser medida utilizando o dispositivo de medida disponível). Os canabinoides geralmente vaporizam a temperaturas acima dos 180°C. Recomenda-se a vaporização de pequenas quantidades de produto à temperatura máxima de 210°C.

Na administração transmucosal, a absorção de substâncias ativas é feita através do epitélio da mucosa para a circulação sistémica. Após a administração na cavidade oral, a formulação dissolve-se numa pequena quantidade de saliva e o fármaco libertado difunde-se através da barreira epitelial, atingindo a circulação sistémica e evitando o metabolismo hepático de primeira passagem. Além disso, este tipo de administração melhora a adesão à terapêutica, em especial no caso dos doentes pediátricos e geriátricos, que frequentemente têm dificuldade em engolir os comprimidos convencionais (Stella *et al.*, 2021).

O Sativex<sup>®</sup> é uma solução para pulverização bucal de nabiximols, que contém um extrato padronizado com 2,7 mg de  $\Delta$ -9-THC e 2,5 mg de CBD/100 $\mu$ L, e outros canabinoides e terpenos numa solução aromatizada de água e etanol (Maayah *et al.*, 2020).

## 2.9. Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta *Cannabis sativa L.*

O uso da *Cannabis sativa L.* e dos seus constituintes a nível medicinal engloba uma variedade de preparações e produtos que podem conter diferentes constituintes ativos e apresentar vias de administração diferentes. Apesar de na prática alguns termos sejam utilizados de uma forma vaga, a distinção entre eles é muito importante, tanto a nível da regulamentação como a nível da prática clínica (EMCDDA, 2018).

Uma distinção entre as diferentes preparações à base de canábis e dos canabinoides para uso medicinal reside no facto dos medicamentos à base da planta da canábis estarem sujeitos a uma autorização de introdução no mercado (AIM), prevista e regulada no Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto. No caso de preparações ou substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, a colocação no mercado está sujeita a uma autorização de colocação no mercado (ACM) de acordo com as regras estabelecidas no Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro (República, 2019).

Qualquer medicamento antes de entrar no mercado Europeu tem que dispor de uma AIM atribuída por um qualquer Estado Membro. Para a obtenção de uma AIM, as autoridades nacionais (Infarmed ou Autoridades Competentes de cada uma dos Estados Membros) ou Europeias (EMA) devem assentar a sua avaliação exclusivamente em critérios científicos e objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento em questão, tendo como propósito essencial a proteção da saúde pública. Cada AIM tem associada (aprovada) um titular, o Titular da AIM, que deverá obrigatoriamente ser uma empresa, pessoa singular ou firma estabelecida dentro da Comunidade Europeia, incluindo o Espaço Económico Europeu (EEA), que atua como representante legal e responsável pela mesma (Ponciano, 2013).

De acordo com o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, as utilizações medicinais de preparações e substâncias à base da planta da canábis são estabelecidas e publicitadas como resultado de ensaios clínicos controlados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises da literatura internacional indexada, sendo estas a base das evidências científicas que até agora foram produzidas quanto ao uso medicinal de canábis. Estes produtos de canábis medicinal são fabricados também em cumprimento com elevados padrões de qualidade e de acordo com as Boas Práticas de Fabrico, garantindo a ausência de contaminação, a consistência de lote para lote e o controlo de qualidade

(República, 2019). O pedido de ACM de preparações ou substâncias à base da planta da cannabis deve ser submetido, via *e-mail* ao INFARMED, I. P., utilizando um formulário disponível na página do INFARMED, I. P., acompanhado do comprovativo de pagamento da taxa respetiva, prevista no Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro. O pedido deve ser acompanhado das propostas da rotulagem e das Instruções de utilização, em conformidade com o Anexo II do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro e da documentação que demonstre a Qualidade da preparação /substância à base da planta da cannabis para fins medicinais. Na análise do pedido de ACM, o INFARMED, I. P., considera a segurança da utilização da preparação ou substância à base da planta da cannabis, designadamente a sua forma farmacêutica, via de administração e o conhecimento técnico e científico atual (República, 2019).

Segundo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, um *“Medicamento à base da planta da cannabis é um: medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da planta da cannabis; (ii) uma ou mais preparações à base da planta da cannabis; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta da cannabis em associação com uma ou mais preparações à base da planta da cannabis”*; as *“Preparações à base da planta da cannabis são preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da cannabis a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como substâncias derivadas da planta da cannabis pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados”*; e as *“Substâncias à base da planta da cannabis” são plantas da cannabis, 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 cannabis utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade e o autor”* (República, 2019).

## 2.10. Formulações aprovadas

### **Epidiolex®**

O Epidiolex® é uma formulação líquida à base do óleo de CBD derivado da *Cannabis sativa L.*, aprovada a 25 de junho de 2018, pela FDA, para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de *Dravet* e à síndrome de *Lennox-Gastaut*, em doentes com 2 ou mais anos de idade (MacCallum *et al.*, 2018; Franco *et al.*, 2019).

A dose inicial sugerida é de 2,5 mg/kg duas vezes ao dia (5 mg/kg/ dia), podendo ser aumentada após 1 semana até a dose de manutenção de 5 mg/kg duas vezes ao dia (10 mg/kg/dia). Com base na resposta clínica, pode ser feito um aumento semanal de 2,5 mg/kg duas vezes ao dia (5 mg/kg/dia) até à dose máxima recomendada de 10 mg/kg duas vezes ao dia (20 mg/kg/dia) (Franco *et al.*, 2019).

Embora as informações de prescrição deste produto não especifiquem se o CBD deve ser administrado com alimentos ou em jejum. Uma refeição rica em gordura e uma administração do medicamento no horário da mesma demonstram um aumento da biodisponibilidade do CBD (Franco *et al.*, 2019).

A monitorização das transaminases e da bilirrubina é recomendada ao fim de 1 mês após o aumento da dose de CBD ou após a adição de outros medicamentos conhecidos que possam afetar a função hepática. O tratamento deve ser descontinuado se o doente apresentar sinais ou sintomas de insuficiência hepática (Franco *et al.*, 2019).

Quando o CBD é adicionado à terapia com ácido valpróico é necessário algum cuidado, uma vez que pode ocorrer um aumento das transaminases. O CBD em associação com o clobazam aumenta o risco de sedação e sonolência que pode ser controlado pela diminuição da posologia de clobazam (Franco *et al.*, 2019).

O Epidiolex® foi aprovado pela EMA, em 2019, e consiste numa solução oral de extrato padronizado com 100mg/mL de CBD (Cardeira, 2022).

A 3 de agosto de 2020, o mesmo medicamento também recebeu aprovação por parte da FDA para o tratamento de convulsões associadas ao complexo da esclerose tuberosa (Franco *et al.*, 2021).

### **Acomplia<sup>®</sup>**

Acomplia<sup>®</sup> são comprimidos orais contendo 20 mg de rimonabant (antagonista sintético do recetor CB1). Este produto foi comercializado na Europa, mas acabou por ser suspenso por apresentar um risco aumentado de aparecimento de complicações psiquiátricas (Cardeira, 2022).

### **Syndros<sup>®</sup>**

O Syndros<sup>®</sup> corresponde a uma formulação contendo um composto sintético do THC, o dronabinol, apresentada na forma de solução oral. O dronabinol é utilizado no tratamento de náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia e estimulação do apetite em doentes com HIV/SIDA (Aliferis *et al.*, 2020; Maayah *et al.*, 2020).

### **Marinol<sup>®</sup>**

O Marinol<sup>®</sup> é constituído por dronabinol (derivado sintético de THC), apresentado na forma farmacêutica de cápsula oral e contendo três dosagens diferentes (2,5 mg, 5 mg, 10 mg).

Este medicamento tem como indicações farmacológicas, o tratamento de náuseas e vômitos em doentes a realizar quimioterapia, anorexia e perda de peso em doentes com SIDA (Fonseca *et al.*, 2013; de Lima *et al.*, 2021; Haddad *et al.*, 2022). Também já foi estudada a eficácia e segurança do Marinol<sup>®</sup> no tratamento dos sintomas da esclerose múltipla. Contudo, as evidências científicas apenas mostram ser eficaz no tratamento da dor na esclerose múltipla (Haddad *et al.*, 2022).

O Marinol<sup>®</sup> foi aprovado em Portugal, e, posteriormente, descontinuado, para o controlo da náusea e vômitos associados à quimioterapia, no entanto existem referências que

indicam que a substância possa causar vício quando usado em associação com outros antieméticos e efeitos colaterais psicoativos (Grotenhermen *et al.*, 2012; Pellati *et al.*, 2018).

### **Sativex<sup>®</sup>**

O Sativex<sup>®</sup> é uma solução para pulverização bucal de nabiximols, que contém um extrato padronizado com 2,7 mg de  $\Delta$ -9-THC e 2,5 mg de CBD/100 $\mu$ L, e outros canabinoides e terpenos numa solução aromatizada de água e etanol (MacCallum *et al.*, 2018; Maayah *et al.*, 2020). Este medicamento tem como indicação terapêutica o tratamento da espasticidade moderada a grave em doentes adultos com esclerose múltipla (Haddad *et al.*, 2022).

Este medicamento foi aprovado pela EMA, em 2010, e está atualmente comercializado em Portugal (Cardeira, 2022).

Em Portugal, o Sativex<sup>®</sup> é indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla, que não responderam de forma adequada à terapêutica antiespasmódica convencional e que demonstraram uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante um ensaio inicial da terapêutica (INFARMED, 15-04-2022).

A principal vantagem deste produto é o rápido acesso à circulação sanguínea através da cavidade oral, obtendo uma elevada concentração plasmática e evitando os efeitos da primeira passagem hepática (INFARMED, 15-04-2022; Maayah *et al.*, 2020).

### **Cesamet<sup>®</sup>**

O Cesamet<sup>®</sup> (cápsula oral) é constituído por nabilona (derivado sintético de  $\Delta$ 9-THC) (Fonseca *et al.*, 2013), e foi o primeiro medicamento obtido diretamente da planta *Cannabis sativa L.* (de Lima *et al.*, 2021). A nabilona é utilizada no tratamento de náuseas e vômitos provocadas pela quimioterapia e no alívio da dor crónica neuropática.

## **Tilray Flor Seca**

O Tilray Flor Seca é um produto à base de *Cannabis sativa L.* aprovado pelo INFARMED, I.P., em 2021, e apresenta-se como uma flor seca da planta feminina contendo 18% de THC e um teor inferior a 1% de CBD, destinado à inalação por vaporização através de um dispositivo médico autorizado. Apresenta como indicações terapêuticas o tratamento de náuseas e vômitos (resultantes de quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para a hepatite C), estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, glaucoma resistente à terapêutica, dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou herpes zoster), síndrome de *Gilles de la Tourette*, espasticidade associada à esclerose múltipla ou a lesões modulares (INFARMED, 27-01-2021).

Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20, Satalliv e Hexacan<sup>®</sup> são três novos produtos à base de canábis com autorização de colocação no mercado emitida pela INFARMED, I.P.. Estes produtos à base de canábis encontram-se sob a forma de administração por via oral. Apesar de terem um efeito mais tardio que os usados por inalação (ex. Tilray Flor Seca), apresentam uma biodisponibilidade maior não sendo necessárias tantas administrações. A diversidade de concentração é outra vantagem apontada (Gonçalves, 2024).

Os três novos produtos à base de canábis, aprovados pelo INFARMED, I.P., estarão disponíveis para aquisição em farmácias, mediante a apresentação de uma receita médica (Gonçalves, 2024).

Na Tabela 3 é apresentado um breve resumo das formulações à base de canabinoides mencionando, com indicação dos constituintes canabinoides, da via de administração e da forma farmacêutica.

**Tabela 3.** Formulações à base de canabinoides (adaptado de (de Carvalho *et al.*, 2017; Bonn-Miller *et al.*, 2018; Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018))

<b>Nome comercial</b>	<b>Constituintes canabinoides</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>
Sativex®	Nabiximols (extratos de Cannabis sativa, incluindo principalmente $\Delta^9$ -THC e CBD na proporção 1:1)	Spray oral	Solução para pulverização bucal
Cesamet®	Nabilona (análogo sintético de $\Delta^9$ -THC)	Oral	Cápsulas
Marinol®	Dronabinol - formulação sintética de THC	Oral	Cápsulas
Syndros®	Dronabinol - formulação sintética de THC	Oral	Solução
Acomplia® (descontinuado)	Rimonabant (antagonista sintético do recetor CB1)	Oral	Comprimido
Epidiolex®	Derivado de planta pura-CBD	Oral	Solução
Tilray Flor Seca	18% de THC e um teor inferior a 1% de CBD	Oral (inalação por vaporização)	Flor Seca
Tilray Solução Oral	THC 5: CBD 20	Oral	Solução oral
Satalliv	CBD (10 mg/ml)	Oral	Solução oral
Hexacan®	THC	Oral	Flor seca

### III. CONCLUSÃO

O uso da *Cannabis sativa L.* para o tratamento de diversas patologias tem como objetivo melhorar a sintomatologia e, conseqüentemente, reduzir a dose e os efeitos adversos da terapêutica convencional, melhorando a qualidade de vida dos doentes.

Os canabinoides presentes na planta apresentam uma estrutura química complexa e são descritos como moléculas com vários alvos terapêuticos pela sua interação com o sistema endocanabinoide. O sistema endocanabinoide é responsável pela regulação de diversos mecanismos no organismo do ser humano.

É fundamental realizar mais estudos em doentes com patologias específicas com o objetivo de obter informação mais precisa sobre dosagens mais eficazes bem como, a farmacodinâmica e a farmacocinética dos canabinoides.

No futuro seria importante incluir esta temática nos programas curriculares universitários, visto que o papel ativo dos profissionais de saúde é essencial para o sucesso da terapêutica com canábis.

Em Portugal, a prescrição de formulações contendo produtos derivados da canábis é feita através de uma receita especial e é da responsabilidade do médico e do farmacêutico informar sobre os possíveis efeitos adversos devido à falta de mais evidências científicas. Em conclusão, a canábis medicinal pode ser um fator distintivo na sobrevivência e na melhoria da qualidade de vida em múltiplas condições patológicas. Para tal, a comunidade científica deve apostar na continuação e extensão das investigações nesta área.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Aliferis, K. A. e Bernard-Perron, D. (2020). Cannabinomics: Application of Metabolomics in Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Research and Development. *Front Plant Sci*, 11, pp. 554.
- Almeida, G. P. P. (2020). *Canábis para Fins Terapêuticos e Respetivo Enquadramento Regulamentar: Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária e Investigação*. Universidade da Beira Interior (Portugal).
- Barrales-Cureño, H. J. *et al.* (2020). Chemical characteristics, therapeutic uses, and legal aspects of the cannabinoids of *Cannabis sativa*: a review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63, pp.
- Bonini, S. A. *et al.* (2018). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*, 227, pp. 300-315.
- Bonn-Miller, M. O. *et al.* (2018). Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *Int Rev Psychiatry*, 30(3), pp. 277-284.
- Bruni, N. *et al.* (2018). Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules*, 23(10), pp.
- Calik, M. W. e Carley, D. W. (2017). Effects of Cannabinoid Agonists and Antagonists on Sleep and Breathing in Sprague-Dawley Rats. *Sleep*, 40(9), pp.
- Cardeira, C. C. (2022). *Canábis medicinal: a realidade em Portugal (Doctoral dissertation)*.
- Carneiro, D. R. e Morgadinho, A. S. (2019). Canabis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas. *J outubro* pp.
- Cluny, N. L. *et al.* (2015). Prevention of Diet-Induced Obesity Effects on Body Weight and Gut Microbiota in Mice Treated Chronically with  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *PLoS One*, 10(12), pp. e0144270.
- Correia-da-Silva, G. *et al.* (2019). Canábis e canabinóides para fins medicinais. *J Revista portuguesa de farmacoterapia* 11(1), pp. 21-31.
- de Carvalho, C. R. *et al.* (2017). Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, 29(1), pp. 54-63.

- de França Cunha, I. F. *et al.* (2023). Avaliação do desempenho ocupacional de pessoas com esclerose múltipla. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*, 11(2), pp. e6513-e6513.
- de Lima, A. A. *et al.* (2021). O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. *Research, Society and Development*, 10(12), pp. e46101219829-e46101219829.
- de Meijer, E. P. *et al.* (2003). The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics*, 163(1), pp. 335-346.
- de Paulo, R. M. e de Abreu, B. S. (2015). Cannabis no gerenciamento de patologias. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 4(2), pp. 136-145.
- De Vries, J. A., Cid, M. V. F. e Lopez, A. M. H. (2017). Granulate containing cannabinoid, method for its manufacture and oral dosage unit comprising such granulate. Google Patents.
- De Vries, J. A. *et al.* (2018). Compressed tablet containing cannabidiol, method for its manufacture and use of such tablet in oral treatment of psychosis or anxiety disorders. Google Patents.
- ElSohly, M. A. *et al.* (2017). Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. *Prog Chem Org Nat Prod*, 103, pp. 1-36.
- EMCDDA. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids [Em linha]. Disponível em <[http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186)> [Consultado em 08/05/2024/].
- Farag, S. e Kayser, O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. pp. 3-12.
- Flachenecker, P., Henze, T. e Zettl, U. K. (2014). Spasticity in patients with multiple sclerosis--clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 129(3), pp. 154-162.
- Fonseca, B. *et al.* (2013). O Sistema Endocanabinóide--uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), pp. 37-44.
- Fragoso, Y. D., Carra, A. e Macias, M. A. (2020). Cannabis and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 20(8), pp. 849-854.
- Fraguas-Sánchez, A. I. e Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), pp. 1665-1703.

- Franco, V., Bialer, M. e Perucca, E. (2021). Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology*, 185, pp. 108442.
- Franco, V. e Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), pp. 1435-1454.
- Godoy-Matos, A. F. d. *et al.* (2006). O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50, pp. 390-399.
- Gonçalves, S. S. (2024). Há três novos medicamentos à base de canábis [Em linha]. Disponível em <<https://www.jn.pt/3711952197/ha-tres-novos-medicamentos-a-base-de-canabis/>> [Consultado em 07/05/2024/].
- Govindarajan, R. K. *et al.* (2023). Biosynthesis of Phytocannabinoids and Structural Insights: A Review. *Metabolites*, 13(3), pp.
- Grotenhermen, F. e Müller-Vahl, K. J. D. Ä. I. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(29-30), pp. 495.
- Haddad, F., Dokmak, G. e Karaman, R. (2022). The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life (Basel)*, 12(5), pp.
- Halawa, O. I., Furnish, T. J. e Wallace, M. S. (2018). Role of cannabinoids in pain management. *Essentials of pain medicine*. Elsevier, pp. 509-520. e502.
- 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.
- Hepler, R. S. e Frank, I. R. J. J. (1971). Marihuana smoking and intraocular pressure. *Jama*, 217(10), pp. 1392-1392.
- Hill, K. P. *et al.* (2017). Cannabis and pain: a clinical review. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), pp. 96-104.
- Ibrahim, E. A. *et al.* (2019). Analysis of Terpenes in Cannabis sativa L. Using GC/MS: Method Development, Validation, and Application. *Planta Med*, 85(5), pp. 431-438.
- INFARMED, I. P. (15-04-2022). Resumo das Características do Medicamento Sativex solução para pulverização bucal.
- INFARMED, I. P. (27-01-2021). INFORMAÇÃO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL - Tilray pp.

- INFARMED, I. P. (Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro). Lista das indicações terapêuticas aprovadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis. pp.
- Jakubovski, E. e Müller-Vahl, K. (2017). Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci*, 18(8), pp.
- Lambert, D. M. e Fowler, C. J. (2005). The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. *J Med Chem*, 48(16), pp. 5059-5087.
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M. e Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), pp. 131-149.
- Longoria, V. *et al.* (2022). Neurological Benefits, Clinical Challenges, and Neuropathologic Promise of Medical Marijuana: A Systematic Review of Cannabinoid Effects in Multiple Sclerosis and Experimental Models of Demyelination. *Biomedicines*, 10(3), pp.
- Lopes, W. L. (2021). Efeitos do tratamento com canabidiol (CBD) em modelos genéticos de epilepsias: estudos comportamentais, farmacológicos e eletrofisiológicos. pp.
- Lopez, M. J. e Nataneli, N. (2023). Cannabis Use for Glaucoma and Associated Pain. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Nathaniel Nataneli declares no relevant financial relationships with ineligible companies., pp.
- Maayah, Z. H. *et al.* (2020). The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflamm Res*, 69(6), pp. 549-558.
- MacCallum, C. A. e Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*, 49, pp. 12-19.
- Matias, G. F. S. *et al.* (2022). Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 11(3), pp. e25411326586-e25411326586.
- Mazurkiewicz-Beldzińska, M. e Zawadzka, M. J. N. i. n. p. (2022). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 56(1), pp. 14-20.

- Medeiros, F. C. e Soares, P. B. J. R. B. S. e. M. A. (2021). Uso medicinal de Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa en tratamiento de la epilepsia. *Revista Boaciencia. Saúde e Meio Ambiente*, 1(2), pp. 110-126.
- Micalizzi, G. *et al.* (2021). Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. *J Chromatogr A*, 1637, pp. 461864.
- Milosev, L. M. *et al.* (2019). Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey. *Cannabis Cannabinoid Res*, 4(4), pp. 265-274.
- Mlost, J., Bryk, M. e Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci*, 21(22), pp.
- Moleiro, G. d. R. (2020). *Cannabis sativa: uso terapêutico, legislação e comercialização*.
- Neves, N. (2020). Potenciais terapêuticos dos canabinoides. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 9(2), pp. 63-76.
- Pagano, C. *et al.* (2022). Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*, 23(6), pp.
- Palrasu, M. *et al.* (2022). Perspectives on Challenges in Cannabis Drug Delivery Systems: Where Are We? *Med Cannabis Cannabinoids*, 5(1), pp. 102-119.
- Pantoja-Ruiz, C. *et al.* (2022). Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*, 72(1), pp. 142-151.
- Pellati, F. *et al.* (2018). New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L.(hemp). *J Molecules*, 23(10), pp. 2639.
- Pertwee, R. G. e Cascio, M. G. (2014). *Known pharmacological actions of delta-9-tetrahydrocannabinol and of four other chemical constituents of cannabis that activate cannabinoid receptors*. Oxford University Press Oxford, UK.
- Ponciano, F. A. M. (2013). *Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado - A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão*
- Potter, D. J. (2014). A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal*, 6(1-2), pp. 31-38.
- Radwan, M. M. *et al.* (2021). Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*, 26(9), pp.

- Reddy, T. S., Zomer, R. e Mantri, N. (2023). Nanoformulations as a strategy to overcome the delivery limitations of cannabinoids. *Phytother Res*, 37(4), pp. 1526-1538.
- República, D. d. (2019). DL n.º 8/2019, de 15 de Janeiro, Regulamenta a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábica para fins medicinais.
- Riechmann, R. *et al.* (2023). The Rush Video-Based Tic Rating Scale-Revised: A Practice-Oriented Revision. *Mov Disord Clin Pract*, 10(5), pp. 802-810.
- Rock, E. M. e Parker, L. A. (2021). Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*, 1264, pp. 1-13.
- Russo, E. B. *et al.* (2008). Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot*, 59(15), pp. 4171-4182.
- Staginnus, C., Zörntlein, S. e de Meijer, E. (2014). A PCR marker linked to a THCA synthase polymorphism is a reliable tool to discriminate potentially THC-rich plants of Cannabis sativa L. *J Forensic Sci*, 59(4), pp. 919-926.
- Stella, B. *et al.* (2021). Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs*, 81(13), pp. 1513-1557.
- Szejko, N. *et al.* (2022). Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*, 56(1), pp. 28-38.
- Trainor, D., Evans, L. e Bird, R. (2016). Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australas Psychiatry*, 24(6), pp. 541-544.
- van de Donk, T. *et al.* (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, 160(4), pp. 860-869.
- VanDolah, H. J., Bauer, B. A. e Mauck, K. F. (Year). Published. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. Mayo Clinic Proceedings, 2019. Elsevier, pp. 1840-1851.
- Walser, L. *et al.* (2020). Cannabis compositions and methods. Google Patents.
- Walsh, K. B., McKinney, A. E. e Holmes, A. E. (2021). Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses. *Front Pharmacol*, 12, pp. 777804.
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *J Brazilian Journal of Psychiatry* 28, pp. 153-157.