

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



***Cannabis sativa***

**Uso Terapêutico, Legislação e Comercialização**

**Gabriela dos Reis Moleiro**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2020**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



***Cannabis sativa***

**Uso Terapêutico, Legislação e Comercialização**

**Gabriela dos Reis Moleiro**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Auxiliar Generosa Maria Manso  
Teixeira Xavier**

**2020**



## Resumo

A *Cannabis sativa* L. é uma das plantas mais antigas e versáteis com relevância económica. É capaz de fornecer diversos materiais, desde fibra para tecidos e papel, sementes como alimento e resina para uso recreativo e medicinal. Evidências do seu uso para fins medicinais remontam há milénios. Nos últimos anos ressurgiu o interesse na utilização da canábis para tratar uma variedade de condições e as evidências científicas têm revelado o valor terapêutico dos seus canabinóides. Atualmente, a planta da canábis é também uma das plantas melhor estudadas quimicamente, uma vez que possui uma quantidade avultada de compostos com elevada importância biológica e farmacológica, capazes de ativar recetores canabinóides no organismo humano e induzir respostas fisiológicas. Possui assim um potencial terapêutico para várias patologias como a profilaxia da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia, estimulação do apetite em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), controlo da espasticidade na esclerose múltipla, dor e epilepsia. Realça-se o facto de, nos dias de hoje, se utilizarem técnicas para, em condições controladas, se produzirem plantas com perfis químicos estáveis, isto é, quimiotipos definidos e, conseqüentemente, diferentes aplicabilidades terapêuticas.

Não se deve descurar a controvérsia e a discussão que a temática levanta devido aos efeitos adversos e imprevisíveis do seu consumo, tal como a psicoatividade, a dependência e respetivos sintomas. Alguns dos seus potenciais fins medicinais carecem de mais estudos e evidências para demonstrar a sua importância clínica, contudo várias correntes na opinião pública têm impulsionado um movimento favorável à utilização da canábis para fins terapêuticos em vários países. No que concerne ao seu contexto legal em Portugal, a Lei nº33/2018 de 18 de julho, e respetiva regulamentação pelo Decreto-Lei nº 8/2019 de 15 de janeiro, estabelecem o quadro legal para a utilização de preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais. A sua prescrição é feita mediante receita médica especial, está reservada para quando os tratamentos convencionais autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos de relevância e a sua dispensa exclusiva em farmácia.

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

## Abstract

*Cannabis sativa* L. is one of the oldest and most versatile plants with economic relevance. It is able to supply several materials, from fiber for the manufacture of fabrics and paper, seeds for food and resin for medical and recreational use. Evidence from millennia indicates its use for medicinal purposes. However, in the past few years the interest in cannabis use to treat a variety of conditions has resurfaced and scientific evidence has shown the therapeutic value in cannabinoids. These days, cannabis plant is also one of the most chemically studied plants that also produces a large amount of compounds with high biological and pharmacological significance, capable of activating cannabinoid receptors in the human body and induce physiological responses. Thus, has a potential therapeutic use in several pathologies such as nausea and vomit prophylaxis induced by chemotherapy, appetite stimulation in AIDS patients, spasticity control in multiple sclerosis, pain, and epilepsy. Highlights the fact that, nowadays, are used techniques to produce, in controlled conditions, plants with stable chemical profiles, which means, with defined chemotypes and, consequently, different therapeutic purposes.

One should not neglect the controversy and discussion the theme raises due to its unpredictable and adverse consumption effects, such as psych activity, dependency, and its symptoms. Some of its potential medicinal uses lack more studies and evidence to demonstrate its clinical importance. Nevertheless, many currents in public opinion have driven a favourable movement to the use of cannabis for therapeutic reasons in several countries. In what concerns its legal context in Portugal, the Law no.33/2018 from July 18th, and its regulation by the Decree no.8/2019 from January 15th, establishes the legal framework for the use of use of cannabis plant-based preparations and substances for medicinal purposes. Its prescription is made only in special cases and upon special prescription, it is reserved to only when authorized conventional treatments don't produce the expected effects or produce relevant adverse effects, having its exclusive dispensing in pharmacies.

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

# Agradecimentos

Primeiramente, quero endereçar profundas palavras de agradecimento à minha professora orientadora, Professora Dra. Generosa Teixeira, por todo o apoio e linhas orientadoras que deu durante a elaboração desta monografia. Aos meus amigos e colegas, obrigada pelo apoio que encontrei em cada um de vós durante este percurso. A toda a minha família, agradeço a paciência e por estarem sempre aqui. Em particular aos meus pais, à Matilde e à Sofia digo que um «Obrigada» não chega, por serem, não só o meu pilar, mas toda a minha estrutura.

*«The best way to predict your future is to create it.» - Abraham Lincoln*

# Abreviaturas

CB1 - Recetor canabinóide do tipo 1

CB2 - Recetor canabinóide do tipo 2

$\Delta$ 9-THC – delta-9-tetrahydrocannabinol

$\Delta$ 8-THC - delta-8-tetra-hidrocanabinol

CBD - canabidiol

CBN - canabinol

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA –Food and Drug Administration

Misc - miscelânea

OMS – Organização Mundial de Saúde

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

## Índice:

1	<i>Materiais e Métodos</i> .....	9
2	<i>Breve História</i> .....	10
3	<i>Descrição Botânica</i> .....	11
3.1	Classificação Taxonómica .....	11
3.2	Características Macroscópicas .....	11
3.3	Características Microscópicas .....	14
3.4	Plantação .....	17
3.4.1	Polinização .....	17
3.4.2	Plantação Industrializada .....	18
4	<i>Composição Química</i> .....	19
4.1	Canabinóides .....	19
4.1.1	Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) .....	20
4.1.2	Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) .....	20
4.1.3	Canabinol (CBN) .....	21
4.1.4	Canabidiol (CBD) .....	22
4.2	Compostos Não Canabinóides .....	22
4.3	Terpenos .....	22
4.4	Quimiotipos .....	23
4.5	Relação Estrutura-Atividade (SAR) .....	24
4.5.1	Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) .....	24
4.5.2	Canabidiol (CBD) .....	25
5	<i>Uso Terapêutico</i> .....	26
5.1	Farmacologia .....	26
5.1.1	Recetores Canabinóides .....	26
5.1.2	Endocanabinóides .....	27
5.1.3	Mecanismo de Ação .....	29
5.2	Uso Medicinal e Especialidades Farmacêuticas .....	30
5.2.1	Doenças Neurodegenerativas .....	31
5.2.2	Efeitos secundários de Doenças Cancerígenas .....	31
5.2.3	Estimulação de apetite em Doentes Oncológicos e com SIDA .....	32
5.2.4	Dor crónica .....	33
5.2.5	Síndrome de Gilles de la Tourette .....	33
5.2.6	Transtornos Convulsivos na Infância .....	34
5.2.7	Tratamento de Glaucoma .....	34
5.2.8	Reações Adversas .....	35
5.2.9	Dependência, Tolerância e Toxicidade .....	36
6	<i>Legislação e Comercialização</i> .....	37
6.1	Contexto Histórico .....	37
6.2	Legislação Europeia e Mundial .....	37
6.3	Legislação Portuguesa .....	39
7	<i>Conclusões</i> .....	43
	<i>Referências Bibliográficas</i> .....	45
	<i>Anexos</i> .....	52
	A1. Tabela com exemplos de medicamentos com canabinóides e canábis medicinal. ....	52

## Índice de Figuras:

Figura 1 - <i>C. sativa</i> . (A) planta feminina em vaso; (B) flores femininas; (C) pormenor de flor feminina; (D) pormenor de flores masculinas; (E) sementes maduras (retirado de [2]).	12
Figura 2 - (A) Esquema da parte superior da uma planta de canábis; (B) inflorescência feminina; (C) inflorescência masculina; (D) Pormenor de alguns tipos de tricomas das flores femininas (adaptado de [13]).	13
Figura 3 - (A) Pormenor de flores femininas de canábis, (B) Pormenor de flores masculinas de canábis (adaptado de [14]).	13
Figura 4 - <i>C. sativa</i> , diferentes tipos de tricomas: (A) tricoma não glandular não cistolítico; (B) tricoma não glandular cistolítico; (C) tricoma glandular capitado, com base e cabeça unicelular; (D) rotura de cabeça com saída de secreção em tricoma glandular capitado; (E) tricoma glandular peltado, com base unicelular e cabeça pluricelular; (F) tricoma glandular capitado grande com cabeça pluricelular e pedúnculo pluricelular multiseriado (adaptado de [16]).	16
Figura 5 - Corte transversal de uma bráctea floral. Diferentes tipos de tricomas: (a) tricoma não glandular cistolítico; (b) tricoma glandular grande com cabeça pluricelular e pedúnculo pluricelular multisseriado; (c) pormenor da cabeça do tricoma; (d) tricoma glandular com base unicelular e cabeça bicelular (capitado); (e) tricoma não glandular não cistolítico; (f) tricoma glandular séssil e cabeça pluricelular (peltado); (g) pedúnculo pluricelular multisseriado de um tricoma glandular grande; (h) parênquima em paliçada; (i) cristal de oxalato de cálcio do tipo drusa; (j) parênquima lacunoso; (k) estoma (adaptado de [17]).	17
Figura 6 - Estrutura química do $\Delta^9$ -THC (retirado de [27]).	20
Figura 7- Estrutura química do $\Delta^8$ -THC (retirado de [27]).	21
Figura 8 – Estrutura química do CBN (retirado de [27]).	21
Figura 9 – Estrutura química do CBD (retirado de [27]).	22
Figura 10 - Exemplos de modificações estruturais na molécula do THC.	25
Figura 11 - Estrutura química da anadamida (AEA) (retirado de [18]).	28
Figura 12 - Estrutura química do 2-glicerol araquidonil (2-AG) (retirado de [18]).	28
Figura 14 - Representação da interação de um agonista do recetor CB <sub>1</sub> numa célula eucariota (retirado de [37]).	29

## Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Exemplos de medicamentos com canabinóides (adaptado de [20]).	52
--	----

# ***1 Materiais e Métodos***

Para redigir esta monografia consultei plataformas de pesquisa que compilam literatura biomédica, tais como o *Pubmed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>), *DrugBank* (<https://drugbank.com/>) e ainda livros, documentários e entrevistas. A pesquisa foi iniciada em março de 2020 e realizou-se até outubro de 2020. Efetuou-se em Inglês e, maioritariamente, através das seguintes palavras-chave: *Cannabis sativa*, *cannabinoids*, *medicinal cannabis*, *therapeutic use*, *legislation*.

Além do referido, outras fontes foram utilizadas, como a página *web* do INFARMED, I.P. (<http://infarmed.pt/>) e do Diário da República (<https://dre.pt/>). Facultaram informação acerca do quadro legal atual e permitindo o acesso a informação atualizada sobre substâncias e preparações à base da planta da canábis.

## 2 *Breve História*

Fontes bibliográficas apontam para que a canábis seja uma das primeiras plantas cultivadas pelo Homem e, apesar disso, é ainda hoje uma fonte de discussões e controvérsias [1]. Supõe-se que a sua origem tenha sido na Ásia central, há cerca de 5000 a.C. [2], mas não é possível obter uma localização precisa [3].

A planta foi desde cedo reconhecida pelos seus variados e versáteis fins, tais como, o fabrico de fibras, alimentação através das sementes, fins medicinais e propriedades psicoativas para atividades religiosas e recreativas [4], [5]. No que toca ao seu uso medicinal, tem sido uma importante e variada fonte de propriedades terapêuticas, encontrando-se evidências da sua utilização por todo o mundo. Já na História Antiga era usada como anestésico, analgésico, diurético, laxante, anti-helmíntica, tendo sido as suas propriedades utilizadas também em veterinária [6], [7]. Uma das evidências mais antigas remonta a 2700 a.C., sendo utilizada na China por via oral para estimular o apetite [3]. Destaca-se, ainda, o papiro de *Ebers* do Egito Antigo (1500 a.C.), que contém uma receita de canábis medicinal aplicada diretamente para condições oftalmológicas, contrações vaginais, entre outros [8].

Em meados do século XIX, surgiram investigações médicas e científicas e despontou um crescente interesse médico no Ocidente pela canábis. *William Brooke O'Shaughnessy*, médico irlandês, é creditado por introduzir o uso terapêutico da canábis na Europa, na década de 1830, ao conduzir experiências inicialmente em animais [9] e, posteriormente, administrando-as em pacientes para tratar tétano, raiva e epilepsia. Mais tarde, as investigações enveredaram para tratar enxaquecas, convulsões e insónias [3].

A canábis é uma planta dioica, isto é, os órgãos reprodutores feminino e masculino existem em indivíduos distintos. No entanto, e uma vez que as fibras produzidas por plantas de diferentes sexos apresentam características distintas, começou a ser plantada como monoica para evitar essas diferentes características na fibra produzida. [3] Na canábis cultivada pelo Homem, a seleção de plantas monoicas em vez de dioicas, tem levado a certas particularidades e situações mais complexas quanto à sua composição química. É, ainda, importante referir que a expressão sexual desta espécie também é influenciada pelo ambiente em que a planta se encontra [4].

## 3 *Descrição Botânica*

### 3.1 *Classificação Taxonômica*

A espécie *Cannabis sativa* L. tem a seguinte classificação:

Reino – *Plantae*; Divisão – *Magnoliophyta*; Classe – *Magnoliopsida*; Ordem – *Rosales*; Família – *Cannabaceae*; Género – *Cannabis*; Espécie – *Cannabis sativa* L. [10].

O nome canábis significa “tipo-cana”, enquanto o nome “sativa” representa “semeada”, ou seja, indica que a planta é propagada por sementes.

Ao longo dos anos a classificação desta planta tem sido alvo de várias revisões e a intervenção humana para melhoria de diferentes características, veio ainda tornar o assunto mais complexo. Em 1974, foram distinguidas 3 espécies dentro do género *Cannabis*, a *C. sativa* L., *C. indica* Lam. e *C. ruderalis* Janisch. Anteriormente, autores haviam considerado apenas *C. sativa* como espécie, havendo apenas distinção num nível inferior. Mais tarde, em 1976, *C. sativa* era referida como sendo dividida em duas subespécies, *sativa* e *indica*. No entanto, atualmente é aceite que o género *Cannabis* é monotípico e considera-se apenas uma única espécie *C. sativa* [2].

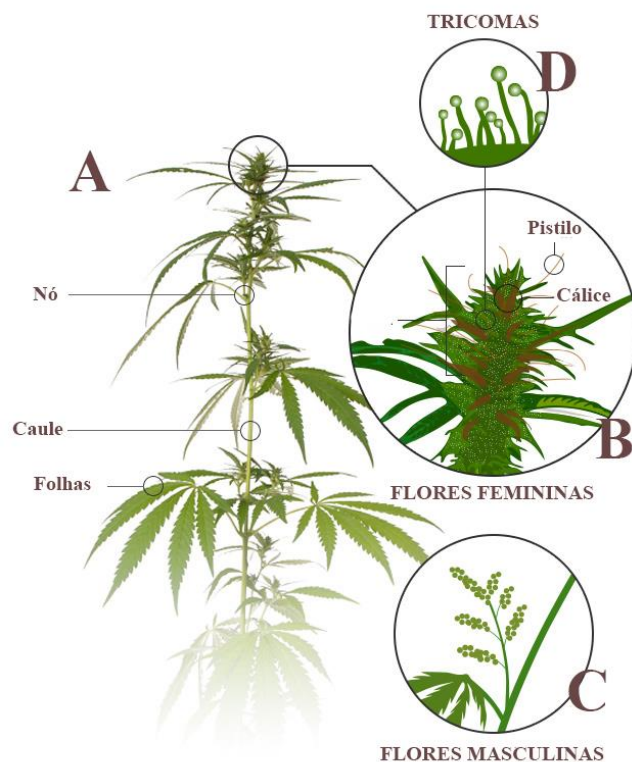
### 3.2 *Características Macroscópicas*

De um modo geral, a canábis é descrita como uma planta de aspeto herbáceo-arbustivo [11] (Figura 1**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**A) e, como já referido, é uma planta dioica e anual [4]. As plantas masculinas são, geralmente, menos robustas do que as femininas [11]. A planta masculina tem um perianto dividido em cinco partes, folhas longas e pontiagudas, flores estaminadas - com cinco pétalas e cinco estames eretos, anteras tetra-esporâneas e não apresenta corola (Figura 1D, Figura 2C, Figura 3B). A planta feminina apresenta um cálice com perianto unisseriado, carpelo dividido, longo e pontiagudo, estigma e cálice estreito e também não apresenta corola (Figura 1B e 1C, Figura 2B, Figura 3A) [4][12]. Os caules destas plantas femininas são fibrosos, eretos (Figura 1A, Figura 2A), ocos, estreitos, com estrias longitudinais, com tricomas (Figura 2D) e estípulas triangulares persistentes. A raiz é axial e as folhas são simples, palmatissetas, com pecíolos longos, levemente ásperas, com segmentos lineares, lanceolares, serrilhadas nas bordas e com um número ímpar de folíolos (Figura 2A) [11]. Os seus frutos são castanho-esverdeados e ovóides. A semente é globosa

(Figura 1E), bivalve e o seu endosperma é carnudo e disperso, sendo o embrião curvo ou enrolado em espiral [4][12].



**Figura 1 - *C. sativa*. (A) planta feminina em vaso; (B) flores femininas; (C) pormenor de flor feminina; (D) pormenor de flores masculinas; (E) sementes maduras (retirado de [2]).**



**Figura 2 - (A) Esquema da parte superior da uma planta de cânabis; (B) inflorescência feminina; (C) inflorescência masculina; (D) Pormenor de alguns tipos de tricomas das flores femininas (adaptado de [13]).**



**Figura 3 - (A) Pormenor de flores femininas de cânabis, (B) Pormenor de flores masculinas de cânabis (adaptado de [14]).**

### 3.3 Características Microscópicas

A estruturas microscópicas de maior relevância em *C. sativa* são os tricomas. A mesma contempla diversos tipos de tricomas numa única folha [2], sendo possível observar a sua distinção em microscopia ótica, numa ampliação total até 400 vezes: tricomas secretores ou glandulares e tricomas tectores ou não glandulares [11], sendo que estes últimos não estão envolvidos na produção de canabinóides e terpenos [2], [3].

Os tricomas não glandulares têm como função proteger a planta dos efeitos do vento, da temperatura, da luz e de ataques de insetos [3], [15]. Os mesmos são unicelulares, curvos e com ápice estreito e pontiagudo e foram divididos em dois tipos: não cistolíticos (Figura 4A, Figura 5E) – encontrados em abundância na face abaxial da folha [2]; e cistolíticos (Figura 4B, Figura 5A) – encontrados maioritariamente na face adaxial das folhas principais [11], em que lhes confere um aspeto rugoso [3], podem conter cristais de carbonato de cálcio na base e apresentam-se mais curvos [2].

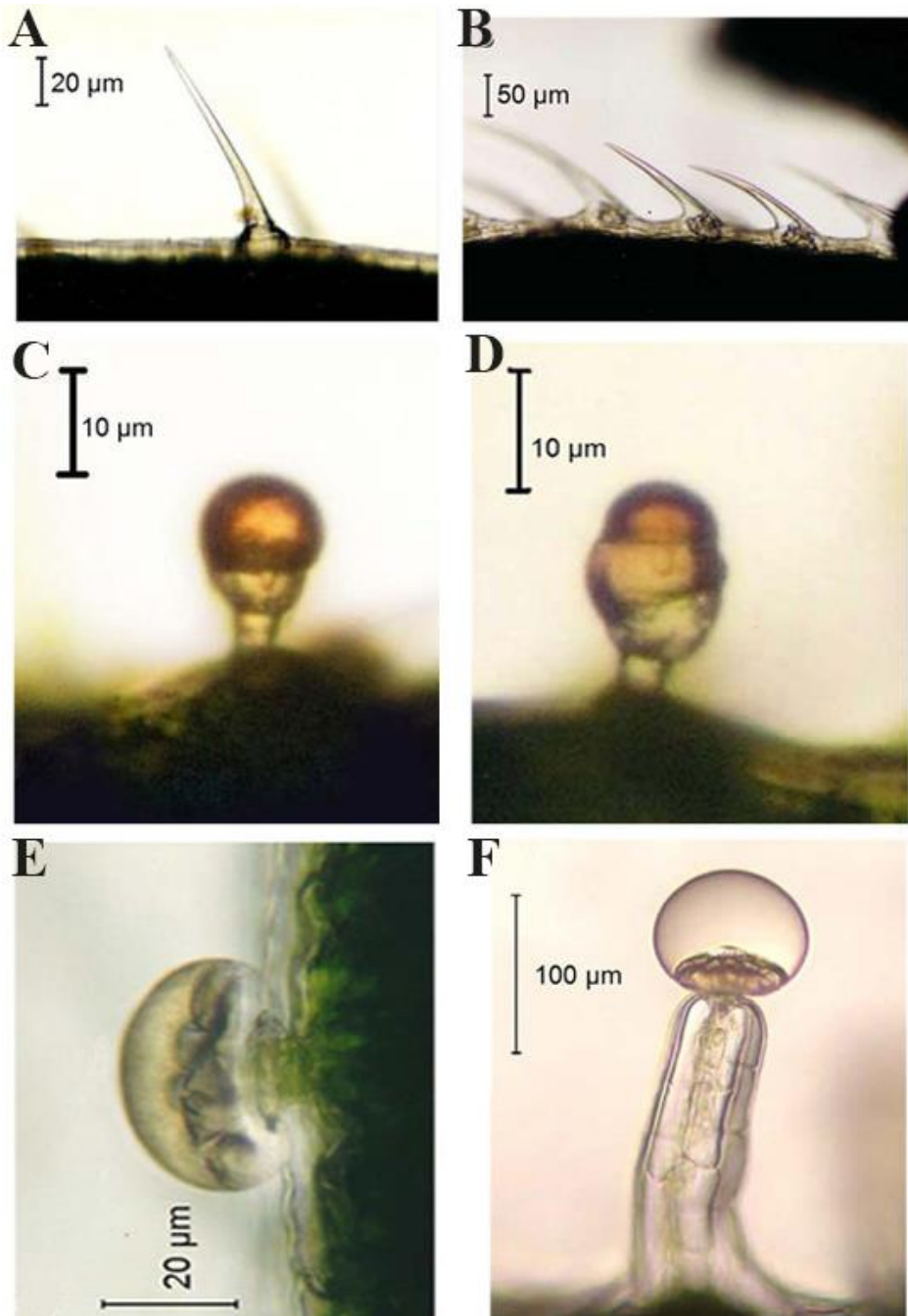
Relativamente aos tricomas glandulares, são o principal local de síntese e armazenamento da maioria dos canabinóides. O conteúdo de delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) encontra-se em 10 a 12% nas estruturas florais e entre 1 e 2% nas folhas. Os tricomas distribuem-se pelas folhas e sobretudo nas estruturas reprodutoras. [2] e a bibliografia descreve três tipos [3], [11], [16], [17]:

- i) tricomas bulbosos pequenos, também chamados de capitados, encontram-se dispersos por toda a superfície foliar, são os de menor dimensão (10-15  $\mu\text{m}$ ) e apresentam um pequeno pé que suporta uma cabeça unicelular ou bicelular (Figura 4C e D; Figura 5D) [11], [15], [16], [17];
- ii) tricomas bulbosos grandes (20-30  $\mu\text{m}$ ) sesséis ou com um pé unicelular (também chamados de peltados, comuns na família Lamiaceae e encontrados em géneros como *Lavandula*) têm uma cabeça pluricelular coberta por uma cutícula, são geralmente encontrados na face abaxial das folhas e brácteas florais (Figura 4E; Figura 5F) [11], [15], [16], [17];
- iii) tricomas glandulares capitados grandes encontram-se em destaque nas estruturas florais femininas e nas suas folhas; são mais complexos e de maior dimensão (50-100  $\mu\text{m}$  de largura e 200-300  $\mu\text{m}$  de altura), apresentam uma cabeça pluricelular (cujas células também estão envolvidas por uma única

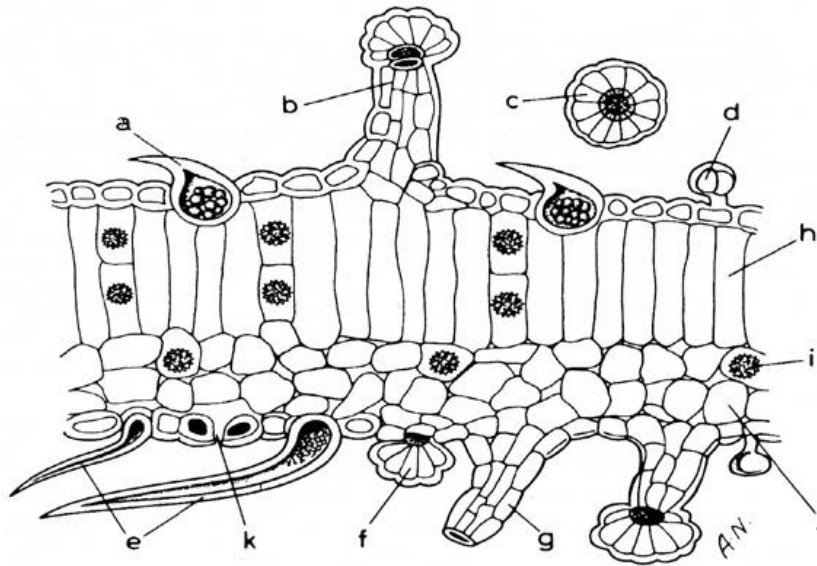
cutícula), inserida num pedúnculo pluricelular multisseriado (Figura 4F; Figura 5B e G) [11], [15], [16], [17].

Este último tipo de tricoma secretor, os capitados grandes pedunculados, correspondem ao local onde a resina e outros canabinóides, bem como alguns terpenos, são sintetizados e armazenados [11]. Os compostos ficam retidos sob a referida cutícula e com o desenvolvimento e maturação, a zona apical destes tricomas (cabeça) muda de cor passando de incolor, a branco leitoso e finalmente a vermelho [15].

As plantas masculinas têm pouca influência para fins medicinais, pois desenvolvem poucos tricomas glandulares e, conseqüentemente, produzem poucos canabinóides e terpenos [2]. Apesar disso podem ainda apresentar um quarto tipo de tricoma glandular, [3], pouco documentado e encontrado apenas na parte inferior dos lóbulos das anteras [2], [15].



**Figura 4 - *C. sativa*, diferentes tipos de tricomas: (A) tricoma não glandular não cistolítico; (B) tricoma não glandular cistolítico; (C) tricoma glandular capitado, com base e cabeça unicelular; (D) rotura de cabeça com saída de secreção em tricoma glandular capitado; (E) tricoma glandular peltado, com base unicelular e cabeça pluricelular; (F) tricoma glandular capitado grande com cabeça pluricelular e pedúnculo pluricelular multisseriado (adaptado de [16]).**



**Figura 5 - Corte transversal de uma bráctea floral. Diferentes tipos de tricomas: (a) tricoma não glandular cistolítico; (b) tricoma glandular grande com cabeça pluricelular e pedúnculo pluricelular multisseriado; (c) pormenor da cabeça do tricoma; (d) tricoma glandular com base unicelular e cabeça bicelular (capitado); (e) tricoma não glandular não cistolítico; (f) tricoma glandular sésstil e cabeça pluricelular (peltado); (g) pedúnculo pluricelular multisseriado de um tricoma glandular grande; (h) parênquima em paliçada; (i) cristal de oxalato de cálcio do tipo drusa; (j) parênquima lacunoso; (k) estoma (adaptado de [17]).**

### 3.4 Plantação

As primeiras culturas de plantas surgiram em regiões temperadas no hemisfério norte. Encontram-se cada vez mais espalhadas pelo mundo, embora sejam menos frequentes em zonas tropicais [4]. *C. sativa* pode ser uma planta perene, no entanto normalmente é uma planta anual e o seu padrão de crescimento é dependente das estações do ano. As plantas apenas começam a florir no fim do verão quando os dias ficam mais curtos. [3]

#### 3.4.1 Polinização

A *C. sativa* é polinizada pelo vento [4]. Quando se encontra madura, as sépalas na planta masculina abrem para expor as anteras que libertam o pólen [3]. As flores estaminadas estão sempre dependentes da ântese, no entanto ao invés de libertarem logo todo o pólen, vão libertando gradualmente. É estimado que uma única inflorescência desta espécie produza mais de 500 milhões de grãos de pólen [4]. O facto de a planta

masculina ser mais robusta e mais alta oferece vantagem sobre o efeito do vento na polinização [3].

O desenvolvimento de inflorescências por parte de plantas masculinas e femininas continua por vários dias ou até semanas e, durante esse período, são formados abundantes estigmas recetores de pólen por parte das plantas femininas. A fertilização é iniciada quando um grão de pólen atinge o estigma. Com o termo da floração, a planta masculina perece, após cumprir o seu papel, enquanto a planta feminina possui a capacidade de sobreviver durante um maior período até os frutos amadurecerem e as sementes completarem a sua formação [3].

No caso de o crescimento da planta feminina ocorrer na ausência de pólen, o seu período de desenvolvimento de flores será aumentado de uma forma não natural, o que leva a que se formem maiores inflorescências. Verifica-se ser este tipo de planta feminina o que é normalmente encontrado em plantações ilegais, sendo mundialmente conhecida como *sinsemilla* (sem sementes) [3].

### **3.4.2 Plantação Industrializada**

A indústria farmacêutica utiliza plantas de *C. sativa* que se desenvolvem no interior de infraestruturas próprias, assegurando um maior nível de qualidade e segurança necessária, dado também se tratar de uma planta comercializada, em larga escala, de modo ilícito. Este crescimento desenvolve-se em estufas de vidro, com controlo computadorizado de temperatura, humidade e fotoperíodo. Todos estes parâmetros são registados, permitindo que cada lote produzido tenha sido submetido a um crescimento dentro dos limites corretos, assegurando a sua autenticidade. O uso deste tipo de sistema de verificação é considerado de carácter obrigatório na indústria farmacêutica e deve acompanhar cada lote de matéria-prima.

É necessário que a planta cresça sob condições controladas de forma bastante rigorosa, exigindo altos critérios de qualidade, segurança e eficácia, uma vez que pequenas variações de parâmetros de crescimento levam a grandes variações na sua composição química e, como tal, nos efeitos da atividade das substâncias da planta. Considerou-se essencial entender de que maneira as variações nas condições de crescimento das plantas poderiam afetar a composição química das mesmas [3].

## 4 Composição Química

Os estudos químicos aprofundados dos constituintes da planta iniciaram na década de 1960 [18] e, devido ao vasto número dos seus constituintes, conclui-se que *C. sativa* é uma planta bastante complexa na sua composição química [19]. O número total de compostos naturais identificados em *C. sativa* tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Entre os mais de 500 compostos conhecidos, os terpenos formam a maior classe, com mais de 120 compostos, seguidos dos canabinóides [20].

A concentração de compostos psicoativos depende de fatores genéticos, ambientais, tempo de cultivo (maturação), tratamento da amostra (secagem, armazenamento, método de extração e condições de análise) [18].

### 4.1 Canabinóides

O termo canabinóide refere-se a substâncias, naturais ou artificiais, que se ligam e ativam no organismo humano os recetores canabinóides, do tipo CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub>. Estes englobam os fitocanabinóides, compostos encontrados na canábida, endocanabinóides que são encontrados no sistema nervoso e imunológico dos animais e seres humanos e, por fim, os canabinóides sintéticos. [21]

Os fitocanabinóides são o grupo de compostos mais psicoativos na *C. sativa* e derivam de um monoterpene e um grupo fenol ou um ácido fenólico, o que significa que possuem um esqueleto C<sub>21</sub>, isto é, possuem uma estrutura base de 21 átomos de carbono [22]. Estes apenas são encontrados no género *Cannabis* e distinguem-se por serem dos poucos narcóticos que não contêm azoto [4].

Como já referimos as plantas de ambos os sexos podem produzir os mesmos canabinóides, com o mesmo grau de atividade. No entanto, a planta feminina contém maior quantidade de canabinóides por apresentar estruturas reprodutoras e folhas maiores, viver durante um período maior e continuar a produzir inflorescências mesmo não se encontrando fertilizadas [18], [23].

O primeiro composto canabinóide isolado foi o canabinol (CBN), seguido do canabidiol (CBD), na década de 1930, e apenas em 1964 é que se isolou e revelou a estrutura do  $\Delta$ 9-THC [20]. Estes dois últimos,  $\Delta$ 9-THC e CBD, são os principais e mais estudados canabinóides [21], [24].

Até ao ano de 2012 foram isolados 104 fitocanabinóides, classificados em 11 tipos:  $\Delta^9$ -THC, delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), CBD, CBN, canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabinodiol (CBND), canabielsoin (CBE), canabiciolol (CBL), canabitriol (CBT) e miscelânea (Misc), dividindo-se cada tipo em vários subtipos [3]. Contudo, destacam-se aqueles que são os quatro mais abundantes e com maior interesse terapêutico:  $\Delta^9$ -THC, CBN, CBD e o  $\Delta^8$ -THC [25].

#### 4.1.1 Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

O  $\Delta^9$ -THC é o principal composto psicoativo de *C. sativa* e os seus efeitos de uso terapêutico são bem esclarecidos [20]. A sua estrutura foi pela primeira vez isolada, em 1964, por *Gaoni* e *Mechoulam*, e assim verificaram as suas propriedades psicotrópicas [3]. É o canabinóide mais abundante e com maior atividade psicoativa. É, ainda, um composto não cristalino de elevada lipofilia, o que facilita a sua absorção no organismo [21] e atua como agonista dos dois tipos de recetores canabinóides no organismo humano [26].

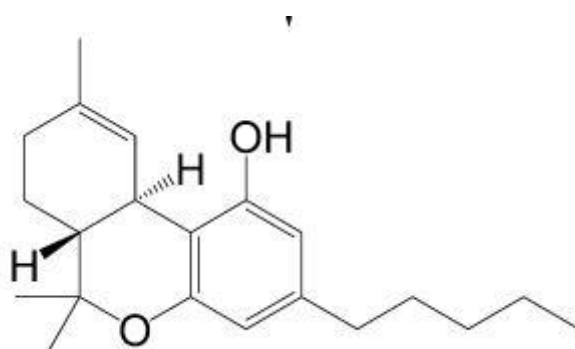
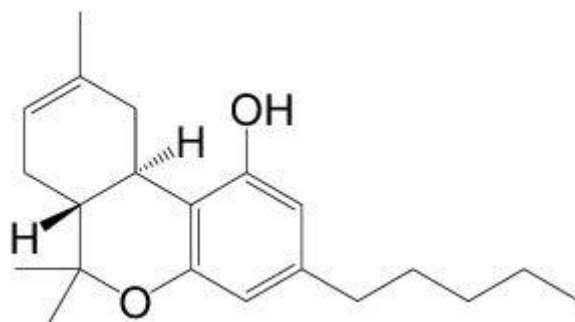


Figura 6 - Estrutura química do  $\Delta^9$ -THC (retirado de [27]).

#### 4.1.2 Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)

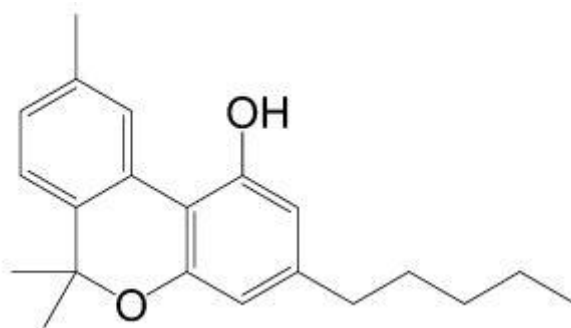
À medida que o  $\Delta^9$ -THC é exposto a oxidação, este é convertido no  $\Delta^8$ -THC [28]. O  $\Delta^8$ -THC surge apenas em algumas variedades de plantas da canábis, apresenta um menor poder psicoativo e um elevado efeito antiemético [21], quando comparado com o  $\Delta^9$ -THC [28].



**Figura 7- Estrutura química do Δ8-THC** (retirado de [27]).

#### 4.1.3 Canabinol (CBN)

Como resultado do processo de degradação dos compostos de THC e CBD surge o CBN, um composto que apresenta afinidade reduzida para os recetores canabinóides [26], apesar de apresentar maior afinidade para o recetor CB<sub>2</sub>, podendo isto explicar a sua envolvimento no sistema imunitário. O CBN também possui propriedades psicoativas, sendo menos ativo que o Δ9-THC, com relevância para os estímulos discriminativos [21].



**Figura 8 – Estrutura química do CBN** (retirado de [27]).

#### 4.1.4 Canabidiol (CBD)

O CBD é um canabinóide sem atividade psicoativa, isolado em 1940 [15], que apresenta propriedades neuroprotetoras resultantes da sua atividade antioxidante contra os radicais livres de oxigênio produzidos nos neurônios, como consequência de uma liberação excessiva de glutamato [21]. Outros estudos indicam também que este composto revela possuir atividades anti-inflamatória e anticonvulsivante [22].

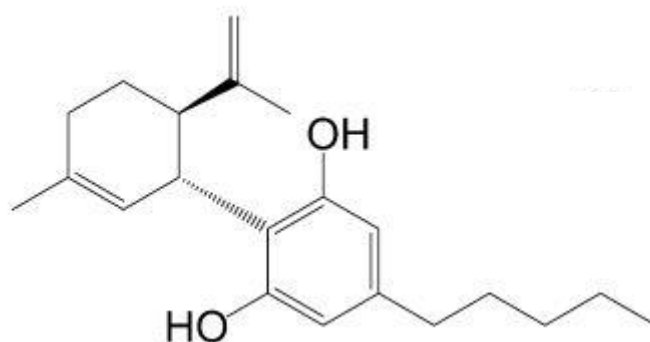


Figura 9 – Estrutura química do CBD (retirado de [27]).

## 4.2 Compostos Não Canabinóides

Na espécie *C. sativa* foram identificados centenas de constituintes não canabinóides de diversas classes químicas. Desde 2005 foram descobertos 22 novos constituintes pertencentes a várias classes químicas diferentes tal como flavonóides, esteróides, fenantrenos, ácidos gordos, compostos azotados, xantonas e bifenis [3].

*F. Pellati, V. Brighenti* afirmam que algumas atividades biológicas associadas aos canabinóides são potenciadas pela presença de metabolitos secundários não canabinóides da *C. sativa*. Um exemplo disto são os flavonóides que modulam a farmacocinética de alguns canabinóides, através da inibição enzimática do citocromo P450 [29].

## 4.3 Terpenos

Os tricomas glandulares da planta excretam um óleo essencial [22] constituído por terpenos, considerados responsáveis pelo aroma característico desta planta devido à sua

volatilidade. A maioria dos terpenos presentes na canábis são monoterpenos ou sesquiterpenos [3]. Os terpenos são outros metabolitos secundários da *C. sativa* e alguns destes foram isolados e referenciados como possuidores de propriedades de interesse terapêutico. Constatou-se que potenciam a ação dos canabinóides através da sua interação sinérgica. Estes compostos são ainda conhecidos por aumentar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica e, assim, conseguem estabelecer interações com os recetores neurotransmissores, contribuindo assim para os efeitos psicóticos e analgésicos mediados pelos canabinóides [29].

Entre os monoterpenos, é conhecido que o  $\beta$ -mirceno possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anticonvulsivantes, podendo ainda agir como um relaxante músculo-esquelético. O  $\Delta$ -limoneno possui atividade antioxidante e anticonvulsivante e o  $\Delta$ -linalol é sedativo, ansiolítico, analgésico e anti-inflamatório e provoca ainda apoptose em células cancerígenas. Sabe-se ainda que o  $\alpha$ -pineno possui atividade anti-inflamatória, provoca broncodilatação e atua como inibidor da acetilcolinesterase, auxiliando na memória [3].

Por fim, entre os sesquiterpenos, sabe-se que o  $\beta$ -cariofileno possui atividade analgésica e anti-inflamatória e é considerado também um canabinóide devido ao facto de estabelecer ligação com os recetores canabinóides no organismo humano [3].

#### **4.4 Quimiotipos**

É inquestionável a necessidade de caracterizar quimicamente a planta de modo a garantir o controlo não apenas qualitativamente, mas também nos aspetos quantitativos, uma vez que se verifica a existência de plantas morfológicamente idênticas, mas quimicamente diferentes na sua composição, designadas por quimiotipos. Isto implica que a seleção de um determinado fenótipo não significa a seleção de uma composição química definida [3].

Para além da capacidade natural desta espécie sobreviver e florescer em climas e habitats bastante diversos e adversos, ainda foi, desde sempre, manipulada pelo Homem, para obter plantas com determinadas características. [3] Isto teve como resultado uma seleção natural, visível através de uma grande diversidade morfológica e química, por exemplo, o crescimento da planta em zonas frias gera um conteúdo maior em THC [3].

## 4.5 Relação Estrutura-Atividade (SAR)

Após a elucidação da estrutura do THC, em 1964, a investigação farmacológica intensificou-se e vários canabinóides foram sintetizados para o estudo das relações estrutura-atividade (SAR), que culminou na descoberta de recetores específicos no organismo humano para os seus respetivos agonistas endógenos [20]. Verificou-se que modificações na estrutura molecular do THC e dos seus derivados podem induzir mudanças significativas na atividade dos mesmos (Figura 10) [30].

De um modo geral, uma cadeia menor de grupos alquilo implica uma redução da capacidade de interação do composto com os recetores. Assim, um aumento no número de átomos de carbono, como em grupos hexilo ou heptilo, desencadeia uma maior afinidade e capacidade de interação com os recetores canabinóides [26].

### 4.5.1 Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)

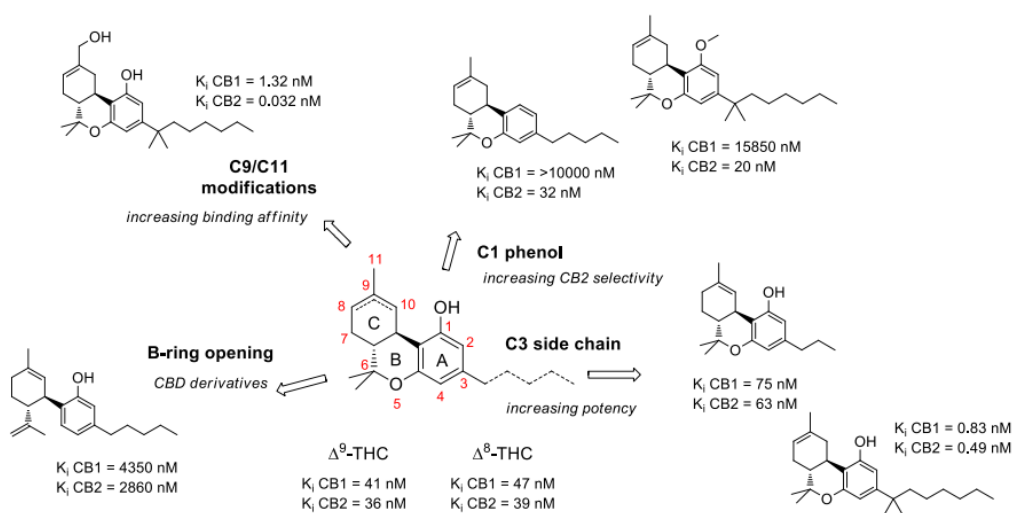
O  $\Delta^9$ -THC é o principal composto de *C. sativa*, sendo que todos os restantes compostos minoritários da planta resultam da degradação ou de modificações na estrutura molecular do THC. Este composto é menos estável que o seu isómero, o  $\Delta^8$ -THC, visto que, neste último, a dupla ligação encontra-se numa posição termodinamicamente mais estável [26].

Outros exemplos de modificações estruturais do THC que implicam alterações na sua atividade são: o grupo fenólico tem de estar livre e a posição do C<sub>1</sub> tem de estar substituído por um grupo hidroxil, metil ou hidroximetil para que consiga ter atividade; na posição do C<sub>4</sub> uma substituição alquílica mantém a sua atividade, no entanto se esta substituição for no C<sub>6</sub> da cadeia a atividade é eliminada e passa a ser nula [30]. O comprimento da cadeia alquilo ligada ao C<sub>3</sub> da cadeia principal influencia diretamente a ligação aos recetores canabinóides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. No caso deste composto, um grupo propilo ligado ao C<sub>3</sub> da cadeia principal reduz em cerca de 75% a sua capacidade de ligação ao recetor CB<sub>1</sub>. Outra modificação estrutural do THC que pode influenciar a atividade deste composto é a presença do grupo fenol no C<sub>1</sub> da cadeia principal do composto. Verificou-se que análogos do THC que não apresentam um grupo hidroxil e fenólico em conjunto ou que apresentam pequenas modificações no grupo fenólico, demonstram alterações nas suas capacidades farmacológicas [26].

#### 4.5.2 Canabidiol (CBD)

Os compostos canabidióis resultantes da reação de abertura do anel pirano do THC demonstram uma menor afinidade para os recetores CB1 e CB2, assim como uma baixa atividade psicoativa.

Reconheceu-se também que derivados de CBD que sofreram esterificação ou eliminação do grupo fenol possuíam uma seletividade significativa para o recetor CB2. O grupo metilo do C<sub>11</sub> da cadeia principal deste composto é também um farmacóforo de destaque, no qual substituições nesta posição não conferem mudança de seletividade, no entanto conferem uma maior afinidade de ligação aos recetores [26].



**Figura 10 - Exemplos de modificações estruturais na molécula do THC** (retirado de [26]).

## 5 *Uso Terapêutico*

As vantagens farmacológicas dos canabinóides têm sido persistentemente estudados uma vez que são os compostos biologicamente mais ativos de *C. sativa*. Outros compostos da planta, como terpenos e flavonóides, têm também sido relacionados com alguns efeitos farmacológicos [31]. Deste modo, é perceptível a grande quantidade de compostos com atividade farmacológica e biológica que a planta produz e, conseqüentemente, a discussão acerca do uso medicinal destas propriedades tem vindo a intensificar-se [2]. Deve ser realçado que apenas algumas classes químicas de canabinóides estão em quantidades substanciais e potencialmente com atividade, pois a maioria existe em pequenas quantidades na planta [3].

### 5.1 **Farmacologia**

O sistema endocanabinóide está envolvido na regulação de uma ampla gama de processos fisiológicos no organismo humano, tanto no sistema nervoso central como em vários órgãos periféricos. É composto por neuromoduladores lipídicos, denominados endocanabinóides, juntamente com os seus recetores canabinóides, enzimas metabólicas responsáveis pela sua síntese e degradação e transportadores membranares [20], [32]. Apresentam funções homeostáticas e fisiológicas que incluem a modulação da dor, da inflamação, controlo do apetite, humor, energia, funções cognitivas, motoras e até respostas imunitárias [20], [31]. Está também envolvido na resposta ao *stress* e funções reprodutivas, via modulação do eixo hipotálamo-hipófise-glândulas periféricas [20]. Em contrapartida, as desregulações deste sistema provocam graves distúrbios psiquiátricos, tal como esquizofrenia [32], e é frequentemente relacionado com sintomas da dependência [33].

#### 5.1.1 **Recetores Canabinóides**

Embora localizados, maioritariamente, a nível cerebral, os recetores têm uma distribuição ampla no organismo, resultando da sua ativação, alterações e processos fisiológicos [24]. Citologicamente localizam-se na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas G e à enzima adenil-ciclase [18].

Foram identificados no organismo humano dois tipos de recetores de canabinóides [3], [34] que diferem nos seus mecanismos de sinalização, distribuição e sensibilidade a agonistas e antagonistas [35]:

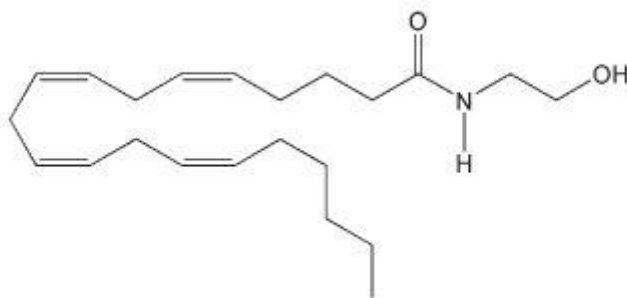
- i. recetor canabinóide 1 (CB<sub>1</sub>), maioritariamente expresso no sistema nervoso central e atinge altas concentrações no hipocampo, corpo estriado, córtex e amígdalas [18], [31]. A sua ativação afeta a cognição, a memória, o controlo da função motora e até induzir sinais de analgesia [3];
- ii. recetor canabinóide 2 (CB<sub>2</sub>), predominante no sistema nervoso periférico, especificamente tecidos e células imunitárias [18], [31] e, quando ativado, podem modular a migração das mesmas e libertar citocinas dentro e fora do cérebro. Existem, ainda, evidências deste tipo de recetores serem expressos por alguns neurónios no cérebro, no entanto o papel destes ainda está para ser estabelecido [3].

A busca por compostos que se liguem a apenas um ou outro recetor canabinóide é uma forma utilizada há vários anos para obter compostos com efeitos medicinais específicos [18]. THC é um agonista de ambos os tipos de recetores e CBD apenas possui afinidade para CB<sub>2</sub> [36].

### **5.1.2 Endocanabinóides**

A explicação da função natural dos canabinóides foi facilitada com a descoberta de substâncias endógenas, denominadas de endocanabinóides, que ativam os recetores supracitados [34].

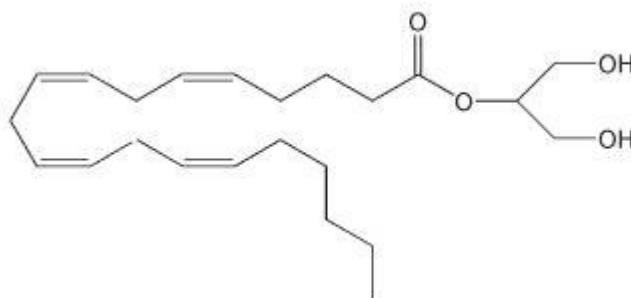
O primeiro endocanabinóide descoberto foi um derivado do ácido araquidónico e etanolamina, a araquidoniletanolamina, conseqüentemente denominado de anandamida (AEA) (Figura 11) encontrada em várias regiões do cérebro humano onde os recetores CB<sub>1</sub> são abundantes [34]. A região cerebral onde a mesma é produzida e as enzimas que a sintetizam ainda não são conhecidas [18]. Curiosamente, concentrações substanciais de AEA são encontradas no tálamo, região com poucos recetores CB<sub>1</sub>, e em outras regiões como o baço e coração que apresentam altas concentrações de CB<sub>2</sub> [18], [31].



**Figura 11 - Estrutura química da anadamida (AEA)** (retirado de [18]).

De qualquer modo, este endocanabinóide é comparado com o  $\Delta^9$ -THC, pois apresenta maior afinidade pelo recetor  $CB_1$  do que pelo  $CB_2$  e é rapidamente metabolizada pelas amidases. Isto prova um papel fisiológico deste endocanabinóide nas funções cerebrais, tais como humor, memória e cognição, e, apesar de apresentar um curto período de ação e menor afinidade aos recetores comparando ao  $\Delta^9$ -THC, a AEA apresenta a maioria dos efeitos farmacológicos equivalentes ao mesmo. Podia-se esperar ainda uma estrutura química similar entre estes dois compostos, no entanto apresentam grandes diferenças estruturais [18], [31].

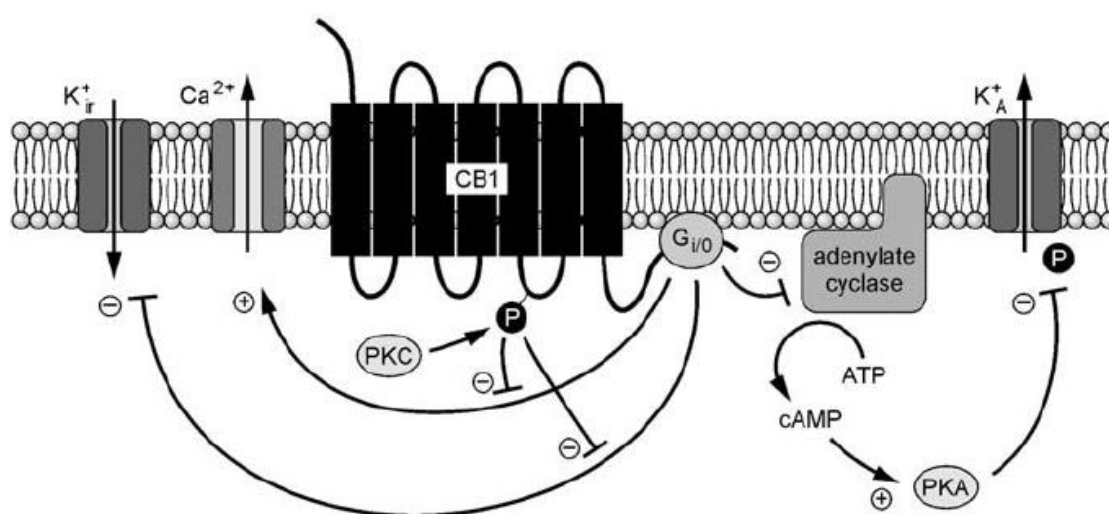
Destaca-se, ainda, o 2-glicerol araquidonil (2-AG) (Figura 12) como um endocanabinóide que se liga aos dois tipos de recetores canabinóides com a mesma afinidade. Compara-se ao CBD que tem menor afinidade para ambos os recetores, mas interage em baixas concentrações.



**Figura 12 - Estrutura química do 2-glicerol araquidonil (2-AG)** (retirado de [18]).

### 5.1.3 Mecanismo de Ação

Primeiramente, e após ligação do agonista ao recetor, realiza-se a transdução das proteínas G e a sua ativação. Posteriormente, a ativação dos recetores canabinóides provoca a inibição da atividade da adenil-ciclase, o que causa a diminuição da produção da enzima adenosina monofosfato cíclica (cAMP). Provoca, ainda, a abertura dos canais de potássio, diminuindo assim a transmissão de sinais e o fecho de canais de cálcio, levando a um decréscimo na libertação de neurotransmissores e a estimulação de cinases ativadas pelo mitogénio (Figura 13) [18].



**Figura 13 - Representação da interação de um agonista do recetor CB<sub>1</sub> numa célula eucariota (retirado de [37]).**

A interação com o recetor canabinóide apresenta diferentes resultados dependendo do tipo de célula com a qual é estabelecida a ligação e de outros agonistas que poderão competir pelos sítios de ligação [18].

É importante relembrar que as propriedades farmacológicas da canábis não se regem apenas pela interação com os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Isto é, o CBD revelou níveis significantes de atividade antipsicótica que se revelou vantajosa na terapêutica contendo  $\Delta^9$ -THC, apesar de apresentar pouca afinidade para os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> [34]. Para além disso, tem modulado negativamente a atividade de CB<sub>1</sub> por se ligar a um local alostérico neste recetor [31].

## 5.2 Uso Medicinal e Especialidades Farmacêuticas

Os efeitos causados no organismo humano através da ativação dos recetores por fitocannabinóides ou até cannabinóides sintéticos têm vindo a ser extensivamente estudados [38]. Os cannabinóides sintéticos resumem-se a químicos sintetizados análogos aos fitocannabinóides, como é o caso do Nabilone (análogo do  $\Delta$ -9 THC) e do cannabinóide não clássico que inclui o composto CP 50556 (levonantradol) [34]. Geralmente compostos sintéticos têm maior potência e eficácia comparando com os endocannabinóides e fitocannabinóides [18]. Cannabinóides com uso medicinal podem ser administrados por diversas vias, tais como via oral, tópica, sublingual e respiratória [39].

Existem numerosas evidências relativamente ao potencial terapêutico da planta da canábis, no entanto, a maioria das supostas aplicações baseiam-se em dados pré-clínicos. Por outro lado, como referimos anteriormente, grande parte dos ensaios clínicos foram realizados com cannabinóides isolados o que dificulta a extrapolação dos resultados para preparados à base da planta canábis [20]. Outras fontes bibliográficas realçam ainda o elevado potencial de vício e o efeito psicoativo colateral como um obstáculo à utilização da mesma com finalidade terapêutica [18], [40]. Justificam, assim, a razão pelo qual ainda não existe um grande número de medicamentos à base da mesma aprovados mundialmente [40]. Apesar de alguns estudos revelarem que os terpenos conseguem inibir o efeito psicoativo do THC e aumentar o potencial terapêutico para aliviar a dor, inflamação, depressão e ansiedade [38].

Atualmente, a autoridade nacional do medicamento em Portugal – INFARMED, I.P., definiu uma lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas ao abrigo do ponto 4º do artigo 17º do Decreto-Lei nº8/2019 de 15 de janeiro: «i) espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; (ii) náuseas, vómitos (resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); (iii) estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); (iv) 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); (v) síndrome de Gilles de la Tourette; (vi)

epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; (vii) glaucoma resistente à terapêutica» [41].

Entre as várias potenciais indicações, descrevem-se infra as que apresentam evidências de uma relação benefício/risco positivo e autorizadas pelo INFARMED, I.P..

### **5.2.1 Doenças Neurodegenerativas**

O primeiro ensaio clínico realizado com o intuito de estudar a segurança e eficácia dos canabinóides na esclerose múltipla ocorreu em 1911 [20]. No entanto apenas em 2011 foi aprovado o primeiro extrato de cânabís para fins medicinais, no uso de redução de espasticidade, na Alemanha. O extrato mostrou-se responsável por uma redução significativa da espasticidade e da frequência dos espasmos na esclerose múltipla, assim como na melhoria de qualidade do sono dos doentes [20], [42].

A bibliografia sugere que os canabinóides podem constituir um potencial efeito imunossupressor, o que constituiu uma vantagem na esclerose múltipla. Destacam, ainda, que a ativação de recetores canabinóides pode atenuar a progressão da doença, através da ação anti-inflamatória e promovendo a remielinização [20], [43]. A ação anti-inflamatória pela ativação dos recetores canabinóides através do CBD é explicada pela inibição da produção de TNF, citocinas pró-inflamatórias, em macrófagos [44]. Constata-se, ainda, que os terpenos também se mostraram capazes de diminuir a produção de citocinas em macrófagos [44]. Na mesma referência é referido que CBDA possui um efeito inibitório duplo da COX-2, através de desregulação e inibição enzimática [44], acrescentando assim potencial anti-inflamatório.

Sativex® é indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla, particularmente na refratária aos tratamentos convencionais [44]. O mesmo está aprovado em Portugal pelo INFARMED, I.P. e tem como substâncias ativas o  $\Delta^9$ -THC e o CBD [45].

Por outro lado, esta redução de espasticidade não está limitada à esclerose múltipla. Os nabiximóis demonstraram efeitos positivos de redução de espasticidade na esclerose lateral amiotrófica, entre outras doenças neurodegenerativas [20].

### **5.2.2 Efeitos secundários de Doenças Cancerígenas**

Entre as várias propriedades da cânabís, as antieméticas são as melhor estudadas tendo sido confirmadas por estudos em 1986, previamente à descoberta dos recetores

canabinóides [20]. Estudos posteriores revelaram que os canabinóides são tanto ou mais eficazes que antieméticos tradicionais na profilaxia da náusea e vômito severos causados pelos efeitos dos citostáticos em doentes oncológicos [20], [42]. Sendo também uma das indicações terapêuticas autorizadas pelo INFARMED, I.P. para uso medicinal da canábis [41].

O Dronabinol (Marinol®) é um exemplo de canabinóide semelhante ao THC que foi aprovado em Portugal, e posteriormente descontinuado, para o controlo da náusea e vômitos associados à quimioterapia citostática [20], no entanto existem referências que indicam que a substância possa causar vício quando usado em associação com outros antieméticos e efeitos colaterais psicoativos [29], [42]. O Nabilone (Cesamet®), análogo ao THC, mas com melhor taxa de absorção, e uma solução oral de Dronabinol (Syndros®) foram também aprovados para essas indicações, no entanto nunca terão sido comercializados, até ao momento, em Portugal [20].

Sabe-se, ainda, que outro efeito secundário do cancro poderá ser a dor neuropática e, apesar de o Sativex® ser apenas autorizado em Portugal para tratamento de espasticidade e alívio de sintomas da esclerose múltipla, o mesmo é referenciado na bibliografia como eficaz neste efeito [44].

### **5.2.3 Estimulação de apetite em Doentes Oncológicos e com SIDA**

Estudos envolvendo participantes doentes oncológicos ou com SIDA provaram que tanto o Dronabinol como a canábis permitiram um aumento de peso e aumento da massa gorda comparativamente ao grupo controlo [20], [29], [39], [42]. Estas evidências permitiram a aprovação, pela Food and Drug Administration (FDA), do Marinol® em 1992 e do Syndros® em 2016 como estimulante do apetite em doentes com SIDA [20].

Deste modo, o interesse pelas propriedades metabólicas dos canabinóides alarga-se à utilização de antagonistas do CB1 para tratamentos de obesidade através da perda de apetite. O Rimonabant foi descoberto em 1994 e foi o primeiro antagonista seletivo para os CB<sub>1</sub>, mas posteriormente considerado agonista inverso. Este fármaco foi desenvolvido pela Sanofi-Aventis para a terapêutica contra a obesidade e, no geral, demonstrou ser seguro e eficaz, sendo autorizado na Europa sob o nome comercial Acomplia®. No entanto acabou por ser retirado do mercado europeu devido aos efeitos colaterais do foro psiquiátrico que os pacientes sentiram, como pensamentos suicidas, depressão e ansiedade [20], [46]. Posteriormente foram desenvolvidos outros

antagonistas do CB1 com baixa penetração cerebral, tal como o LH-21, URB447, AM545 e BPR0912, a fim de se evitar os efeitos adversos supracitados, mas a investigação foi sempre limitada [20].

#### **5.2.4 Dor crónica**

A canábis tem sido utilizada há milhares de anos como analgésico e vários estudos indicaram as suas propriedades anti-inflamatórias através da inibição da COX-2 [20], [44]. Um dos ensaios clínicos realizados com centenas de participantes com dores crónicas não oncológicas, incluindo dor neuropática, fibromialgia, artrite reumatóide e dor crónica mista, revelou um efeito analgésico moderado e sem efeitos adversos graves [20], [47]. Num outro estudo mais recente já se verificou um efeito analgésico significativo, em contrapartida também se observou um risco acrescido de efeitos adversos ligeiros, tais como boca seca, fadiga, sonolência, desorientação, perda de equilíbrio e alucinações [48]. Atualmente, os canabinóides constituem analgésicos seguros e modestamente eficazes no tratamento da dor crónica em pacientes que não revelaram sucesso nas primeiras linhas de tratamento [20], [49]. No entanto, nenhum país autorizou medicamentos contendo canabinóides para o alívio da dor, com exceção do Canadá que inclui a dor oncológica nas indicações do Sativex® [20].

Encontram-se ensaios clínicos a decorrer para estudar efeitos sinérgicos de medicamentos opióides com canabinóides para aplicar a terapêuticas de dores resistentes a opióides [50].

#### **5.2.5 Síndrome de Gilles de la Tourette**

Apesar de não existirem evidências sólidas e *guidelines* europeias recentes para o tratamento da síndrome com o uso de canábis medicinal, estudos demonstraram que a administração de Dronabinol durante um período de 6 semanas resultou numa grande redução do número de tiques em pacientes diagnosticados com Síndrome de Tourette [3], [20], [51]. Os efeitos adversos são limitados e os testes neuropsicológicos e a medição de funções cognitivas mostraram uma melhoria na deteção de sinais, atenção e tempo de reação após o tratamento, assim como uma diminuição de impulsos e melhor controlo dos mesmos [51].

Especula-se que a explicação se prende no facto do sistema dopaminérgico estar envolvido nos movimentos involuntários da síndrome e dos canabinóides poderem

inibir a atividade dopaminérgica no cérebro e regiões associadas ao controlo motor resultando na diminuição de movimentos hipercinéticos, como é o caso dos tiques [51].

Demonstrou-se, ainda, uma melhoria no alívio de comorbidades psiquiátricas da síndrome, tal como perturbação de hiperatividade e défice de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, impulsividade, entre outras, com a administração de THC [51].

### **5.2.6 Transtornos Convulsivos na Infância**

Ao longo dos anos, o CBD tem demonstrado efeitos anticonvulsivantes significativos, e, embora ainda seja desconhecido o seu mecanismo exato, o efeito na excitabilidade neuronal não aparenta ser através da ativação de recetores canabinóides [52]. É referido que ativa outros recetores, como o recetor vanilóide e, assim, influencia a libertação e recaptção de importantes neurotransmissores como o glutamato e a adenosina. Para além disso, as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias bem definidas contribuem para a proteção neuronal [20].

Realizaram-se ensaios clínicos para avaliar a solução oral de CBD (Epidiolex®) em casos de epilepsia severa, intratável, com início na infância e resistente ao tratamento convencional, nomeadamente na síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, sendo o resultado uma redução da frequência das convulsões [20]. Alguns dos efeitos que se puderam fazer notar são: sonolência, sedação, mal-estar, fraqueza, fadiga, insónia, diminuição do apetite, diarreia e infeções [53]. Em 2018, a FDA aprovou então o primeiro medicamento derivado da planta da canábis [53], de administração oral [52], podendo proporcionar uma melhoria significativa na abordagem terapêutica da síndrome de Dravet e de Lennox-Gastaut. Na Europa, o Epidiolex® foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2019 [20].

### **5.2.7 Tratamento de Glaucoma**

Na década de 1970 foi demonstrada uma redução a 30% da pressão intraocular em consumidores de canábis e concluiu-se que, efetivamente, o THC é responsável pela redução [20], [54]. Os recetores canabinóides mostram ampla expressão em tecidos oculares envolvidos na regulação da pressão ocular, assim como em camadas internas da retina. Deste modo, os agonistas dos CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, neste caso, os canabinóides revelaram um efeito hipotensor ocular e efeito neuroprotetor nas células ganglionares da retina, através do aumento da facilidade de excreção de humor aquoso das cavidades oculares [55]. Sendo assim, alguns canabinóides mostraram-se aptos para o tratamento

do glaucoma e capacidade neuroprotetora nas células ganglionares da retina [55]. Existem simultaneamente efeitos psicotrópicos, como a redução de fluxo sanguíneo ocular que auxilia também a redução da pressão intraocular [56].

### **5.2.8 Reações Adversas**

Alguns efeitos associados ao consumo de *C. sativa* são uma consequência da sua psicoatividade e propriedade aditiva [46]. De um modo geral, os medicamentos contendo compostos canabinóides provocam como efeitos adversos conhecidos, cefaleias, taquicardia, desorientação, confusão, sonolência e boca seca. Em contrapartida, devido à sua complexidade química, as preparações à base da planta da canábis podem induzir outros efeitos inesperados. No que concerne ao sistema nervoso central, os canabinóides podem afetar a memória, atenção, coordenação motora, tempo de reação e percepção e um aumento de risco de psicose [20]. Pode induzir ainda vasodilatação periférica e hipotensão ortostática através da inibição do sistema nervoso simpático pela ativação dos recetores CB<sub>1</sub>, logo este efeito pode ser contrariado através de um antagonista dos CB<sub>1</sub>. [35]

A canábis na forma fumada contém alguns carcinogêneos encontrados no fumo, o que reduz o interesse farmacológico nessa via de administração, no entanto o uso de vaporizadores têm vindo a vulgarizar-se [20].

Fitodermatites e urticária estão normalmente associadas à exposição prolongada à planta e suspeita-se que a responsabilidade esteja nos tricomas cistolíticos devido às elevadas concentrações de carbonato de cálcio [3].

Na gravidez, provou-se que o  $\Delta$ 9-THC atravessa a barreira placentária pelas suas propriedades lipofílicas e vários estudos epidemiológicos indicam que o consumo de canábis está associado a um atraso no crescimento intrauterino e baixo peso à nascença [20].

Por fim, a bibliografia refere ainda que o  $\Delta$ 9-THC inibe a CYP3A4, 3A5, 2C9 e 2C19 e o CBD inibe a CYP2C19, 3A4 E 3A5. Deste modo, é imperativo uma especial atenção quando administrado concomitantemente com outros fármacos [57].

### 5.2.9 Dependência, Tolerância e Toxicidade

Este tópico ainda gera alguma controvérsia dado existirem estudos que alegam que a dependência e as reações aditivas sentidas não são consideradas de grande relevância. Contudo, é importante realçar que a síndrome de abstinência causada pelo uso de canábis é cada vez mais reconhecida em estudos de tratamento com a mesma [3].

Um estudo refere que um consumo oral de 210 mg de THC, durante um período de 30 dias, pode desenvolver tolerância [58], causando alterações na síntese de endocanabinóides [35]. A bibliografia mostra ainda que a tolerância aos efeitos da canábis se desenvolve com maior rapidez e frequência entre adolescentes quando comparados com adultos, no entanto o mecanismo envolvido não é totalmente conhecido [25] e apenas se tem conhecimento que a mesma é desenvolvida por mudanças farmacodinâmicas através de mecanismos de regulação negativa dos recetores [35]. O batimento cardíaco inicialmente acelerado regressou ao seu ritmo normal ao longo do período de estudo [58]. No entanto, constatou-se que a tolerância desenvolvida após anos de consumo é reversível após 4 semanas de abstinência [59].

Após cessação abrupta em consumidores crónicos foram também sentidos sintomas de abstinência como irritabilidade, inquietação, insónia, depressão, redução do apetite e cefaleias, no entanto estes sintomas não são de risco físico e psíquico tão elevado quanto o de opióides, tabaco, álcool e benzodiazepinas [25], [35]. Alguns estudos pré-clínicos demonstram cada vez mais o papel da sinalização deste sistema na modulação de efeitos motivacionais e, desta forma, considera-se um possível alvo para alcançar o tratamento de vício [3].

A toxicidade associada ao uso de *C. sativa* para fins terapêuticos é baixa e, deste modo, não existem registos de óbito devido a este uso. A explicação deve-se ao facto da quantidade de recetores canabinóides no tronco encefálico ser também baixa e o mesmo ser responsável por regular funções vitais no organismo humano [25], [60]. Estima-se que uma terapia eficaz no tratamento da dependência de canabinóides seria o bloqueio de recetores canabinóides, tendo sido desenvolvido o antagonista do CB<sub>1</sub>, Rimonabant. A sua função é o bloqueio de efeitos de canabinóides exógenos e, deste modo, impede a intoxicação dos seus consumidores [25].

## **6 Legislação e Comercialização**

### **6.1 Contexto Histórico**

O uso inicial da canábis remonta ao ano 2700 a.C., tendo começado a ser usado para fins medicinais nessa data, no entanto foram surgindo algumas restrições e proibições do seu uso no século XX. Presentemente, no século XXI, algumas nações começaram a mudar a sua abordagem perante o uso de *C. sativa*, descriminalizando a mesma até para fins recreativos. O interesse renovado para fins medicinais começou a surgir por volta dos anos 1970 através do seu uso por pacientes com cancro e SIDA para alívio dos sintomas [61].

### **6.2 Legislação Europeia e Mundial**

De um modo geral, já alguns países alteraram a legislação no sentido de permitir a sua legalização para fins medicinais, dos quais se destacam o Canadá, Uruguai, Israel e alguns estados americanos, ou a nível europeu, Holanda, República Checa, Alemanha e Itália e, mais recentemente Portugal [20], [24].

A EMA é a entidade responsável pelas evidências científicas dos medicamentos que autoriza a nível europeu, dando essa autorização apenas em medicamentos em que se verifica um rácio benefício/risco positivo, enquanto as decisões sobre preços e comparticipação é da responsabilidade de cada estado-membro. No entanto, a maioria dos países da União Europeia a nível nacional, autorizam, ou estão a considerar autorizar, o uso medicinal de canábis ou canabinóides sob alguma forma. Apesar disso, atualmente nenhum país permite ou aconselha fumar canábis como via de administração destes princípios ativos [57].

Como já referido, o medicamento Acomplia®, um agonista inverso do recetor CB<sub>1</sub> foi autorizado pela EMA em 2008, mas, posteriormente, foi retirado do mercado. No entanto, o Sativex® já terá sido autorizado em vários países europeus pelo método descentralizado ou de reconhecimento mútuo. Atualmente existe uma autorização de comercialização por parte da EMA, para um produto com CBD como substância ativa, denominado de Epidiolex®, que tem como indicação o seu uso como terapia

complementar para convulsões características das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, já supracitado no capítulo anterior [57].

Nos Estado Unidos da América foi autorizado o uso medicinal da canábis pela primeira vez em 1996 através de uma primeira iniciativa no estado da Califórnia, no entanto em 1985 a FDA tinha aprovado o primeiro medicamento à base de canábis, Marinol®, um antiemético destinado a doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia. Atualmente, o uso medicinal da canábis é autorizado em mais de 29 dos 50 estados norte-americanos. No entanto, estas leis sobre o uso medicinal de canábis diferem entre cada estado. Alguns estados norte-americanos permitem o uso medicinal de preparações à base de canábis em situações definidas pelo médico e paciente e a sua dispensa em caso de prescrição, enquanto outros estados apenas permitem o uso medicinal de preparações à base de CBD [57]. Em contrapartida, no Canadá apenas começou a ser discutida a autorização do uso medicinal da canábis em 1999, tornando-se possível apenas em situações excecionais e sob a autorização do primeiro-ministro, sendo legal a comercialização de Sativex®, Nabilone®, entre outros.

Em junho de 2018, o Comité de Especialistas em Dependência de Drogas da Organização Mundial da Saúde (OMS-ECDD) lançou um documento de revisão onde referiu que quaisquer preparações à base de CBD puro não necessitariam de ser colocadas sob controlo internacional de drogas, uma vez que não possui propriedades psicoativas e não foram registados quaisquer casos de dependência ou vício [57]. No final do 41º encontro do OMS-ECDD, entre 12 e 16 de novembro de 2018, discutiram-se possibilidades e recomendações para medicamentos à base da planta da canábis, tendo ficado estabelecido o adiamento da votação das várias recomendações. Esta votação ficou adiada para dezembro de 2020, não havendo atualmente conclusões decididas pela OMS acerca desta temática [62].

### 6.3 Legislação Portuguesa

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação. O objetivo desta regulamentação é garantir o cumprimento de todos os requisitos necessários de qualidade e segurança e a prevenção do seu uso indevido de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas [63].

Quando se discute o uso de canábida para fins medicinais, deve elucidar-se algumas definições de acordo com a legislação nacional e europeia. A Lei n.º 33/2018 de 18 de julho explicita que por medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida se entende «as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, o óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábida» [64]. Enquanto no Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, consta uma descrição extensiva em que um medicamento à base da planta da canábida consiste num «medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábida; (ii) uma ou mais preparações à base da planta canábida; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábida em associação com uma ou mais preparações à base da planta da canábida» e entende por preparações à base da planta da canábida são «preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da canábida a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas da planta da canábida pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados» [65]. No que concerne a substâncias à base da planta da canábida é explicitado que consistem em «plantas da canábida, 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 canábida utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade e o autor» [65].

Encontra-se prevista a criação de um gabinete específico focado no uso da canábida medicinal junto do INFARMED, I.P. [65]. Esta é a entidade competente a nível nacional para regular, supervisionar e conceder autorizações para as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias,

importação e exportação, trânsito, aquisição, dispensa e entrega de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais [64], [65], [66].

No que concerne à síntese, o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos pode contribuir para a sua produção [64]. Como supracitado, as atividades de cultivo, fabrico, comércio grossista, importação, exportação e trânsito destes medicamentos carecem de autorização por parte do INFARMED, I.P. e as entidades que possam obter esta autorização necessitam, anualmente, de manutenção da mesma [65]. A colocação no mercado está sujeita a uma Autorização de Colocação no Mercado (ACM), com uma relação benefício/risco positiva, que deve ser dirigida ao presidente do órgão máximo do INFARMED, I.P. [24], [65].

Quanto à prescrição, esta é feita mediante receita médica especial, pois os medicamentos contendo canabinóides são classificados como substâncias psicotrópicas, conseqüentemente não podem ser sujeitos a publicidade junto do público [24]. A prescrição apenas é admitida 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 [64], [65]. A dispensa destes medicamentos é feita em farmácia, apenas mediante apresentação da receita médica especial e depois de verificada a identidade do adquirente. A pessoa detentora de receita médica pode deter e transportar os medicamentos desde que para consumo próprio, em conformidade com o prescrito e tendo como limite a quantidade prescrita pelo médico e constante da receita [64]. A monitorização da segurança das utilizações através da avaliação crítica e contextualizada das notificações de suspeitas das reações adversas potencialmente associadas ao uso das mesmas também está sob a alçada do INFARMED, I.P.. Como já anteriormente referido, esta entidade define, ainda, a lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para a prescrição, sendo apenas limitada a esta lista [65] e devendo a mesma ser revista periodicamente em função da evolução do conhecimento técnico científico [41].

O regime de preços das preparações à base de canábis para fins medicinais é regulado pela Portaria nº 44-A/2019, de 31 de janeiro. O preço a praticar é proposto e comunicado pelo titular de ACM ao INFARMED, I.P., carecendo de aceitação por parte deste [67].

Sendo importante ainda referir o Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, que tem como objetivo a definição do regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. Salienta-se a necessidade de envio de uma cópia, por parte do INFARMED, I.P., de qualquer pedido de autorização, previamente à sua apreciação, ao Gabinete de Combate à Droga do Ministério da Justiça que se pronunciará em 30 dias. Em caso de necessidades urgentes, os farmacêuticos podem, sob a sua responsabilidade e para uso imediato, fornecer sem receita médica substâncias e preparações da planta da canábida desde que o total do fármaco não exceda a dose máxima para ser tomada de uma só vez. Está prevista pena de prisão para a prescrição, venda ou entrega de substâncias/preparações para fim não terapêutico. A tentativa destes também é punível. [66] Transcreve-se: «Quem, sem para tal se encontrar autorizado, cultivar, produzir, fabricar, extrair, preparar, oferecer, puser à venda, vender, distribuir, comprar, ceder ou por qualquer título receber, proporcionar a outrem, transportar, importar, exportar, fizer transitar ou ilicitamente detiver plantas, substâncias ou preparações é punido com pena de prisão de 4 a 12 anos. Quem, agindo em contrário de autorização concedida, ilicitamente ceder, introduzir ou diligenciar por que outrem introduza no comércio plantas, substâncias ou preparações referidas no número anterior é punido com pena de prisão de 5 a 15 anos» [66].

Ainda a propósito da legalização do uso de canábida em Portugal, é importante referir que previamente à sua legalização, e por solicitação da Senhora Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos, um grupo de trabalho emitiu um parecer ratificado por unanimidade pela sua Direção Nacional. Este parecer versa preocupação quanto ao uso da planta *C. sativa* para fins medicinais, uma vez que não existe evidência científica robusta relativamente à relação benefício-risco da sua segurança e eficácia e, em contrapartida, verificam-se evidências sólidas da existência de potencial toxicológico [24].

Embora o INFARMED, I.P. tenha estabelecido a lista de indicações terapêuticas para uso de medicamentos à base de canábida, até aos dias de hoje apenas existe um medicamento autorizado pela autoridade do medicamento de Portugal neste âmbito. Este medicamento, denominado de Sativex® e composto por Δ9-THC e CBD, foi aprovado em agosto de 2018. O seu fim terapêutico prende-se no alívio de espasticidade

moderada a grave em doentes com esclerose múltipla que cumpram alguns requisitos prévios necessários, tais como apresentação de espasticidade muscular moderada a grave persistente durante pelo menos 12 meses e cuja doença esteja a ser tratada com terapêutica cujos resultados não implicam alívio adequado dos sintomas [68].

Por fim, a Autorização de Utilização Especial (AUE) é um mecanismo legal que poderá permitir o acesso de medicamentos não comercializados em Portugal em território nacional [24], e aplicam-se a casos de patologias graves, como cancro terminal e doenças neurodegenerativas resistentes à terapêutica convencional, através da prescrição por um médico e da aprovação por parte da entidade reguladora do país [57].

## 7 Conclusões

A *C. sativa* é uma das plantas melhor caracterizadas quimicamente, mas é também uma das mais complexas em termos botânicos. A própria intervenção humana contribuiu, ao longo dos tempos, para uma grande diversidade morfológica e química que também repercute as condições ambientais em que as plantas se desenvolvem. A esta multiplicidade de fatores, a resina excretada pelas suas glândulas vegetais possui mais de 500 constituintes, entre os quais, cerca de 100 canabinóides com efeitos biológicos não totalmente conhecidos. Nos últimos anos vários estudos destacaram o seu potencial terapêutico, quer a partir dos canabinóides ou outros componentes, no entanto as suas propriedades psicoativas colaterais e o elevado potencial de vício têm limitado o estudo e o reconhecimento do seu potencial terapêutico. Embora em alguns países as preparações à base de canábise sejam comumente prescritas, realça-se o baixo número de ensaios clínicos e estudos com poder estatísticos sobre a sua segurança, eficácia e dosagem. A maioria dos ensaios efetuados foram pré-clínicos e os estudos mais robustos foram realizados com canabinóides isolados, em doses definidas e condições controladas, o que dificulta a extrapolação dos resultados para preparações à base de canábise.

Por um lado, o consumo de canabinóides está associado a um conjunto alargado de efeitos tóxicos, entre os quais a indução de psicose, esquizofrenia e reações adversas como alucinações, pensamentos suicidas e desregulação da função endócrina. No entanto, já existem medicamentos, cujas substâncias ativas são canabinóides, autorizados no mercado que suportam um rácio benefício/risco positivo para o controlo das náuseas e vômitos severos associados à terapêutica com citostáticos, rigidez muscular, dor e estimulação do apetite. Mais recentemente, extratos de CBD revelaram eficácia no tratamento adjuvante da epilepsia, quando os mesmos não respondam de forma adequada à medicação convencional.

O INFARMED, I.P. estabeleceu as indicações terapêuticas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábise. Excetuando o glaucoma, estas indicações acompanham as principais evidências da utilização de canabinóides e existem medicamentos canabinóides disponíveis para as mesmas. Em Portugal, a

prescrição é feita em regime de receita especial e é responsabilidade do médico prescriptor e do farmacêutico informar os doentes sobre possíveis efeitos adversos devido às limitadas evidências de eficácia e segurança. Conclui-se, assim, que é importante colmatar a lacuna perceptível na informação e na formação dos profissionais de saúde que tem limitado a sua utilização para fins medicinais em diversos países.

## Referências Bibliográficas

- [1] E. B. Russo, “History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet,” *Chem. Biodivers.*, vol. 4, no. 8, pp. 1614–1648, 2007, doi: 10.1002/cbdv.200790144.
- [2] S. Farag and O. Kayser, *The Cannabis Plant: Botanical Aspects*, no. October. 2017.
- [3] R. G. Pertwee and M. G. Cascio, “Handbook of Cannabis,” in *Handbook of Cannabis*, Oxford University Press, 2014, pp. 115–136.
- [4] K. Kubitzki, J. G. Rower, and V. Bittrich, *The Families and Genera of Vascular Plants*. 1993.
- [5] R. E. Schultes, “Marihuana. The first twelve thousand years,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 5, no. 1, pp. 115–116, 1982, doi: 10.1016/0378-8741(82)90027-7.
- [6] F. P. Smith, “Cd =00,” *Chinese Mater. Medica Veg. Kingdom. Shanghai Am. Presbyt. Mission Press*, pp. 90–91, 1911.
- [7] M. Touw, “The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet,” *J. Psychoactive Drugs*, vol. 13, no. 1, pp. 23–34, 1981, doi: 10.1080/02791072.1981.10471447.
- [8] I. Marín-gutiérrez, “Egipto : Cannabis , mandrágora y opio,” no. January 2011, 2015.
- [9] S. William, B. O. Shaughnessy, L. E. Chemical, and N. Macgillivray, “Sir William Brooke O ’ Shaughnessy ( 1808 – 1889 ), MD , FRS , LRCS Ed : Chemical pathologist , pharmacologist and pioneer in electric telegraphy,” no. September 2015, 2016, doi: 10.1177/0967772015596276.
- [10] ITIS, “ITIS Report.” [Online]. Available: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=19109#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19109#null). [Accessed: 05-May-2020].
- [11] R. G. Garrido, A. S. D. Ribeiro, and R. S. Moura Neto, “Identificação e Vinculação Geográfica da Cannabis sativa: Ferramentas para Inteligência Policial,” *Brazilian J. Forensic Sci. Med. Law Bioeth.*, vol. 2, no. 2, pp. 123–

- 140, 2013, doi: 10.17063/bjfs2-2-y2013123.
- [12] J. M. McPartland and G. W. Guy, “Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names,” *Bot. Rev.*, vol. 83, no. 4, pp. 327–381, 2017, doi: 10.1007/s12229-017-9187-0.
- [13] MANOXBLOG, “Cannabis anatomy: The parts of the plant.” [Online]. Available: <https://manoxblog.com/2020/02/16/cannabis-anatomy-the-parts-of-the-plant/>.
- [14] Growroom, “Como identificar e diferenciar plantas fêmeas e machos de maconha.” [Online]. Available: <https://www.growroom.net/identificar-e-plantas-de-maconha-femeas-ou-machos/>.
- [15] Dutch Passion, “What are cannabis trichomes and how do they affect your smoke?” [Online]. Available: <https://dutch-passion.com/en/blog/what-are-cannabis-trichomes-and-how-do-they-affect-your-smoke-n986>. [Accessed: 07-Oct-2020].
- [16] C. M. Andre, J. F. Hausman, and G. Guerriero, “Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules,” *Front. Plant Sci.*, vol. 7, no. FEB2016, 2016, doi: 10.3389/fpls.2016.00019.
- [17] UNODC, *Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products*. 2013.
- [18] K. M. Honório, A. Arroio, and A. B. F. Da Silva, “Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa,” *Quim. Nova*, vol. 29, no. 2, pp. 318–325, 2006, doi: 10.1590/S0100-40422006000200024.
- [19] M. A. ElSohly and D. Slade, “Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids,” *Life Sci.*, vol. 78, no. 5, pp. 539–548, 2005, doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011.
- [20] A. Fonseca, B.M., Soares and G. Teixeira, N., Correia-da-silva, “Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais,” *Rev. Port. Farmacoter. - Porto*, pp. 21–31, 2019.
- [21] D. M. Lambert and C. J. Fowler, “Therapeutic Applications,” vol. 48, no. 16, 2005.

- [22] S. Grauwiler, “Development and application of a LC-MS/MS method for the analysis of plasma bioavailabilities of different cannabinoids after the administration of *Cannabis sativa* L,” 2008.
- [23] M. A. E. P., “Marijuana and the Cannabinoids,” 2007.
- [24] A. P. Martins, B. M. R. da Fonseca, H. D. M. Filipe, F. D. Carvalho, and M. da G. Campos, “Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos Por solicitação da Senhora Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos, Professora,” pp. 1–12, 2018.
- [25] J. Ribeiro, “A cannabis e suas aplicações terapêuticas,” *Univ. Fernando Pessoa*, pp. 1–51, 2014.
- [26] C. Prandi, M. Blangetti, D. Namdar, and H. Koltai, “Structure-activity relationship of cannabis derived compounds for the treatment of neuronal activity-related diseases,” *Molecules*, vol. 23, no. 7, 2018, doi: 10.3390/molecules23071526.
- [27] M. M. Lewis, Y. Yang, E. Wasilewski, H. A. Clarke, and L. P. Kotra, “Chemical Profiling of Medical Cannabis Extracts,” *ACS Omega*, vol. 2, no. 9, pp. 6091–6103, 2017, doi: 10.1021/acsomega.7b00996.
- [28] DOCMJ, “The Different Types of THC & Their Benefits.” [Online]. Available: <https://docmj.com/2019/05/23/the-different-types-of-thc-their-benefits/>.
- [29] F. Pellati, V. Brighenti, J. Sperlea, L. Marchetti, D. Bertelli, and S. Benvenuti, “New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in *Cannabis sativa* L. (hemp),” *Molecules*, vol. 23, no. 10, 2018, doi: 10.3390/molecules23102639.
- [30] R. Mechoulam and S. Ben-Shabat, “From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: The ongoing story of cannabis,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 16, no. 2, pp. 131–143, 1999, doi: 10.1039/a703973e.
- [31] H. Christensen, “The potential of *Cannabis sativa* to produce pharmaceutical grade phytocannabinoids,” pp. 1–91, 2019.
- [32] H. C. Lu and K. MacKie, *An introduction to the endogenous cannabinoid system*, vol. 79, no. 7. Elsevier, 2016.

- [33] H. H. Van Hell *et al.*, “Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 219, no. 4, pp. 981–990, 2012, doi: 10.1007/s00213-011-2428-8.
- [34] D. J. Potter, “Optimisation Of Cannabis Sativa L. As A Phytopharmaceutical [tesi doctoral],” no. March, 2009.
- [35] F. Grotenhermen, “Pharmacology of cannabinoids,” *Zdr. Vestn.*, 2004.
- [36] E. B. Russo, “Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 37, no. 7, pp. 594–605, 2016, doi: 10.1016/j.tips.2016.04.005.
- [37] F. Massa, “Schematic representation of the main effects of CB1 receptors on ion channels.” [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-main-effects-of-CB1-receptors-on-ion-channels-The\\_fig1\\_7628396](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-main-effects-of-CB1-receptors-on-ion-channels-The_fig1_7628396).
- [38] T. Byars, E. Theisen, and D. L. Bolton, “Using Cannabis to Treat Cancer-Related Pain,” *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 35, no. 3, pp. 300–309, 2019, doi: 10.1016/j.soncn.2019.04.012.
- [39] P. F. Whiting *et al.*, “Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 313, no. 24, pp. 2456–2473, 2015, doi: 10.1001/jama.2015.6358.
- [40] ANA Center for Ethics and Human Rights, “Therapeutic Use of Marijuana and Related Cannabinoids Position Statement of ANA,” pp. 1–3, 2016.
- [41] INFARMED, “Deliberação n.º 11/CD/2019,” pp. 15–16, 2019.
- [42] F. Grotenhermen and K. Müller-Vahl, “Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 109, no. 29–30, pp. 495–501, 2012, doi: 10.3238/arztebl.2012.0495.
- [43] F. Pellati, V. Borgonetti, V. Brighenti, M. Biagi, S. Benvenuti, and L. Corsi, “Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/1691428.
- [44] T. Mallick-Searle and B. St. Marie, “Cannabinoids in Pain Treatment: An

- Overview,” *Pain Manag. Nurs.*, vol. 20, no. 2, pp. 107–112, 2019, doi: 10.1016/j.pmn.2018.12.006.
- [45] “e-cannabidiol.” [Online]. Available: <https://e-cannabidiol.com/sativex-consulte-mesmo-o-seu-medico-ou-farmaceutico/>. [Accessed: 10-Oct-2020].
- [46] C. Receptor, “Evaluation of Phytocannabinoids from High Potency Cannabis sativa using In Vitro Bioassays to Determine Structure-Activity Relationships for CHEMISTRY Evaluation of phytocannabinoids from high-potency Cannabis sativa using in vitro bioassays to determine ,” no. September 2014, 2015, doi: 10.1007/s00044-014-0972-6.
- [47] M. E. Lynch and F. Campbell, “Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 72, no. 5, pp. 735–744, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x.
- [48] S. M. Schappert *et al.*, “Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases,” *J. Opioid Manag.*, vol. Volume 11, no. 6, pp. 1–66, 2006.
- [49] S. Pisanti *et al.*, “Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 175, pp. 133–150, 2017, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
- [50] B. Wiese and A. R. Wilson-Poe, “Emerging evidence for cannabis’ role in opioid use disorder,” *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 179–189, 2018, doi: 10.1089/can.2018.0022.
- [51] N. Szejko, E. Jakubovski, and K. Müller-Vahl, “Possible Role of the Endocannabinoid System in Tourette Syndrome,” *Recent Adv. Cannabinoid Res.*, 2019, doi: 10.5772/intechopen.79895.
- [52] D. Lazaridis, N. Eraikhuemen, K. Williams, and J. Lovince, “Treatment of seizures associated with lennox-gastaut and dravet syndromes: A focus on cannabidiol oral solution,” *P T*, vol. 44, no. 5, pp. 255–266, 2019.
- [53] FDA, “FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy.” [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.

- [54] C. M. Lederer, “The use of marijuana to treat glaucoma.,” *Mo. Med.*, vol. 109, no. 2, p. 95, 2012.
- [55] S. Pinar-Sueiro, R. Rodríguez-Puertas, and E. Vecino, “Cannabinoid applications in glaucoma,” *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*, vol. 86, no. 1, pp. 16–23, 2011, doi: 10.1016/j.oftal.2010.11.015.
- [56] G. D. Novack, “Cannabinoids for treatment of glaucoma,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 27, no. 2, pp. 146–150, 2016, doi: 10.1097/ICU.0000000000000242.
- [57] Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking, *Cannabis: challenges for policy making 06*, no. December. 6AD.
- [58] R. T. Jones, N. Benowitz, and J. Bachman, “Clinical studies of cannabis tolerance and dependence,” 1976.
- [59] N. D. Volkow, R. D. Baler, W. M. Compton, and S. R. B. Weiss, “Adverse health effects of marijuana use,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 23, pp. 2219–2227, 2014, doi: 10.1056/NEJMra1402309.
- [60] A. Ameri, “The effects of cannabinoids on the brain,” 1998, doi: 10.1080/19386362.2016.1257415.
- [61] J. E. Joy, S. J. Watson, and J. A. Benson, “Marijuana and medicine: assessing the science base,” *Choice Rev. Online*, vol. 37, no. 04, pp. 37-2206-37–2206, 1999, doi: 10.5860/choice.37-2206.
- [62] WHO, “nnex 1- Extract from the Report of the 41st Expert Committee on Drug Dependence: Cannabis and cannabis-related substances.” [Online]. Available: [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Annex\\_1\\_41\\_ECDD\\_recommendations\\_cannabis\\_22Jan19.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Annex_1_41_ECDD_recommendations_cannabis_22Jan19.pdf?ua=1). [Accessed: 25-Aug-2020].
- [63] “Infarmed.” [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>. [Accessed: 16-Oct-2020].
- [64] Assembleia da República, “Lei n.º 33 de 18 de Julho de 2018 - Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais,” *Diário da República*, vol. I Série, no. 137, pp.

- 3241–3242, 2018.
- [65] Presidência do Conselho de Ministros, “Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro,” *Diário da República*, vol. 1ª série, no. 10, pp. 184–191, 2019.
- [66] P. Penal, “Legislação Consolidada,” pp. 1–38, 2020.
- [67] Assembleia da República, “Saúde. Portaria n.º 44-A/2019 de 31 de janeiro,” *Diário da República*, vol. 1ª Série, no. 22, pp. 778-(2), 2019.
- [68] INFARMED, “RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Sativex.”
- [69] E. M. Agency, “Epidyolex.” [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.

## Anexos

### A1. Tabela com exemplos de medicamentos com canabinóides e canábis medicinal.

	Denominação comum internacional (DCI)	Nome comercial	Componentes	Indicações	Via de Administração	Status na EMA
Medicamentos	Dronabinol	Marinol®	THC sintético	Náuseas e vômitos severos associados a citostáticos e estimulante do apetite em doentes com SIDA	Oral	Aprovado mas descontinuado*
		Syndros®	THC sintético			
	Nabilone	Cesamet®	Análogo sintético do THC	Náuseas e vômitos severos associados a citostáticos	Oral	
	Nabiximóis (THC e CBD e outros canabinóides, flavonóides e terpenos)	Sativex®	Extrato da planta de subtipo caracterizado e conhecido	Rigidez muscular associada à esclerose múltipla; dor oncológica		
CBD	Epidiolex®	Convulsões associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet		Oral	Comercializado	

**Tabela 1 – Exemplos de medicamentos com canabinóides** (adaptado de [20] e [69]).