

RAFAEL PEREIRA HARTMANN

CANABINÓIDES -
QUE INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES?

Orientador: Prof^a. Doutora Maria Lídia Palma

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2020

RAFAEL PEREIRA HARTMANN

CANABINÓIDES -
QUE INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES?

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau Mestre em Ciências Farmaceuticas no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmaceuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 04 de Março de 2020, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 29/2020, de 29 de Janeiro, com a seguinte composição de Júri:

Presidente:

Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Prof. Doutor João Pedro Gregório

Orientador:

Prof^ª. Doutora Maria Lídia

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2020

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contraindicações?

Canabinóides – Que Indicações e Contra-indicações?

© Copyright em nome de Rafael Pereira Hartmann, da Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

A Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde e a Universidade Lusófona têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contraindicações?

*“Poisons and medicine
are oftentimes the
same substance
given with different
intents”*

*- Peter Mere Latham,
Médico e professor
inglês do século 19*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a Deus, a razão da minha existência, por me ter guiado na escolha deste tema de tese e por me ter sempre dado perseverança, paciência e forças para nunca desistir deste sonho de me tornar farmacêutico. Já dizia Fernando Pessoa: “Deus quer, o Homem sonha, a Obra nasce”.

Em segundo lugar, agradeço à minha família, o incentivo de frequentar este curso e as motivações, conselhos, carinho e encorajamento estes anos todos e especialmente nesta última etapa da escrita da tese, que foi a mais difícil de todas. Aos meus pais que são os meus verdadeiros heróis e que muito se sacrificaram para que eu pudesse ter uma boa educação e aos meus irmãos que são os meus verdadeiros amigos e sempre me apoiaram em tudo e participaram na progressão da tese.

Agradeço à minha colega Leonor que se tornou na minha melhor amiga e que hoje é quase como uma irmã. Não somos irmãos de sangue, mas somos de coração. Obrigado por teres estado sempre ao meu lado a apoiar-me durante os anos de faculdade, nas aulas, nos trabalhos de grupo, nas apresentações e no dia-a-dia durante o estágio e até hoje. Muitas das vezes, devido ao desânimo e as tristezas em que parecia querer desistir, mas lá estavas tu com uma mão para me ajudar a levantar.

Agradeço também à minha grande amiga Vânia, cuja amizade ultrapassa os 10 anos e que com o seu apoio, carinho e preocupação nos meus momentos mais difíceis fez-me sentir que estávamos próximos, mesmo que fisicamente estivéssemos tão distantes.

Agradeço também à Associação de estudos sobre a Canábis – Cannativa - pelas duas conferências sobre a canábis que organizou neste ano e que me permitiu obter uma outra perspetiva sobre a canábis e sobre a urgência que existe na sua aprovação, além disso a sua base de dados na internet – cannabase e as notícias atualizadas – cannapress – ajudaram-me com informações para a escrita da tese.

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha orientadora de tese, Professora Doutora Maria Lídia Palma pelo apoio e pelas recomendações na elaboração da tese.

Resumo

A canábis (*Cannabis sativa*) tem sido estudada há milhares de anos pelas suas propriedades terapêuticas e industriais, e largamente investigada ao nível do isolamento dos seus constituintes ativos, especialmente, do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD). Mais recentemente, tem ganho especial interesse por parte da população que a utiliza quando as terapias convencionais não demonstram ser eficazes ou trazem muitos efeitos adversos. Para além disso, a indústria farmacêutica com base nos ensaios clínicos concluídos e em curso, já conta com produtos à base de canábis medicinal disponível no mercado.

Este trabalho analisa a canábis do ponto de vista terapêutico com base nos estudos que se têm desenvolvido ao longo dos anos e apresenta os avanços mais recentes que se têm realizado com base na sua introdução no mercado, tendo como objetivo enumerar as indicações e contra-indicações que até à data são mencionadas na literatura com base nas evidências científicas mais robustas. A metodologia inclui a pesquisa de artigos, ensaios clínicos e outros documentos no PUBMED, no Google Acadêmico, na revisão Cochrane e na base de dados da associação Cannativa.

Como resultados são descritos alguns estudos para cada uma dos sistemas e áreas de atuação da canábis, a legislação corrente para alguns países e ensaios clínicos concluídos, em curso e em iniciação.

Como conclusão, a canábis medicinal tem, pouco a pouco, ganho ênfase como futura terapêutica nalguns distúrbios e doenças para os quais se tem provado maior evidência científica com base nos estudos realizados. Também vários países aceitaram o uso da canábis total ou parcialmente, medicinal ou recreativamente tentando sempre elaborar leis que regulem o seu uso de modo racional e com segurança. Mais estudos e ensaios clínicos em humanos são, contudo ainda necessários para comprovar a eficácia da canábis medicinal nalgumas doenças para as quais a terapêutica atual não tem dado uma resposta satisfatória.

Palavras-chave: canabinóides, *Cannabis sativa*, THC, CBD

Abstract

Cannabis (*Cannabis sativa*) has been used for thousands of years for its therapeutic and industrial properties and investigated since its active constituents' isolation, specially tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). More recently, has been gaining special interest by the population who search it when the current therapeutic options don't work or bring too much adverse events and by the pharmaceutical industry which based on ended or ongoing clinical trials, already possess medicinal cannabis-based products in the market.

This work makes a therapeutic point of view analysis of cannabis based on studies which have been developed over the last years and presents the most recent advances which have been done with regard on its introduction in the market, having as objective to enumerate indications and contraindications which till now cannabis presents based on the most robust scientific evidences. The methodology included the search for articles, clinical trials and other documents in Pubmed, Google Scholar, Cochrane Review and Cannativa database.

As results some studies for each of the cannabis systems and action areas, countries current legislations and ended, ongoing and initiating clinical trials are described. As a conclusion, medicinal cannabis has been gaining terrain as a future therapeutic option in some conditions and diseases which present the highest quality evidence due to the studies done. Moreover, many countries have been accepting total, partial, medicinal or recreational cannabis in its territories with regard in creating laws that regulate its rational and secure use. Still, more studies are required to validate the efficacy of medicinal cannabis in some diseases, due to the scarcity of robust trials.

Keywords: cannabinoids, *Cannabis sativa*, THC, CBD

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

1 Conteúdo

Agradecimentos	VII
Resumo	VIII
Abstract.....	IX
Índice de figuras	XIII
Índice de tabelas	XVII
Lista de Acrónimos e Abreviaturas	XIX
1 Introdução.....	23
1.1 Enquadramento	23
1.2 Âmbito e objetivo	25
1.3 Organização da dissertação.....	26
2 Metodologia	27
3 Revisão da literatura.....	28
3.1 A Canábis.....	28
3.1.1 Perspetiva histórica.....	28
3.1.2 Aspetos gerais.....	35
3.1.3 Tipos de canábis	39
3.1.4 Química da Canábis.....	41
3.1.5 Constituintes da Canábis	42
3.1.6 Farmacologia da Canábis.....	53
3.1.7 Modos de Administração.....	57
3.1.8 Chemovars.....	58
3.1.9 Efeito Entourage	59
3.2 O Sistema Endocanabinóide	61
3.2.1 Endocanabinóides.....	62
3.2.2 Recetores de endocanabinóides	64
3.2.3 Biossíntese de endocanabinóides	65
3.3 Canabinóides sintéticos.....	69
3.4 A Canábis na Terapêutica	74
3.4.1 Cancro.....	74
3.4.2 Sistema Nervoso	87
3.4.3 Sistema Digestivo	110
3.4.4 Sistema Músculo-Esquelético.....	121

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

3.4.5	Sistema Respiratório.....	125
3.4.6	Sistema Cardiovascular	128
3.4.7	Pediatria.....	131
3.4.8	Glaucoma.....	134
3.5	Segurança, Toxicologia e Efeitos adversos	146
3.6	Legislação	166
4	Discussão.....	175
5	Perspetivas futuras.....	180
6	Conclusão.....	181
7	Bibliografia.....	183
8	Anexos.....	216

Índice de figuras

Figura 1 - Número de estudos relacionados com a canábis publicados por ano. Adaptado de https://www.leafly.ca/news/health/cbd-week-here	24
Figura 2 - Escrita da palavra "Canabis" em diversas línguas antigas. Adaptado de (Russo, 2007).....	30
Figura 3 - Introdução da canábis ao longo do tempo em diversas regiões do mundo. (Zuardi, 2006).....	31
Figura 4 - Imagem tradicional da planta da canábis.....	35
Figura 5 - Folhas e flores da Cannabis sativa.....	37
Figura 6 - Diferentes aspetos da Cannabis sativa.....	39
Figura 7 - Charas ou resina de canábis processada manualmente.	40
Figura 8 - Óleo de haxixe.	40
Figura 9 - Estrutura química do principal componente psicoativo (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) da Canábis cuja fórmula molecular é $C_{21}H_{30}O_2$ e peso molecular é: 314.4g/mol. (Mechoulam, 2005)	41
Figura 10 - Tricomas glandulares produtores de resinas contendo fitocannabinóides e terpenóides. (Chandra, Lata, ElSohly, Walker, & Potter, 2017).....	42
Figura 11 - Tricoma glandular produtora de resina (esquerda) e tricoma não glandular (direita). (Mechoulam, 2005).....	42
Figura 12 - Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017).....	43
Figura 13 - Estrutura química do CBD. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017) 44	
Figura 14 - Estrutura química do Canabigerol. Adaptado (Russo & Marcu, 2017).....	45
Figura 15 – Estrutura química do Ácido canabidiólico. Adaptado (Russo & Marcu, 2017).....	46
Figura 16 - Estrutura química do CBDV. Adaptado (Russo & Marcu, 2017).....	46
Figura 17 - Estrutura química do CBN. Adaptado (Russo & Marcu, 2017)	47
Figura 18 -Estrutura química do THCV. Adaptado (Russo & Marcu, 2017) ...	48
Figura 19 - Estrutura química do THCA-A. Adaptado (Russo & Marcu, 2017).....	49
Figura 20 - Estrutura química do CBC. Adaptado (Russo & Marcu, 2017)	50
Figura 21 - Biossíntese dos fitocannabinóides por via da deoxixilulose. Adaptado de (Thomas & ElSohly, 2016).....	51
Figura 22 -Biossíntese dos terpenos a partir do geranyl pirofosfato e farnesil pirofosfato. Adaptado de (Thomas & ElSohly, 2016).....	52

Figura 23 - Esquema exemplificando a farmacocinética do THC após administração oral. Adaptado de (Nadulski, 2005)	54
Figura 24 - Distribuição do THC no corpo após uma única administração no plasma e nos tecidos corporais. Notar o desaparecimento bifásico no plasma. Uma fase rápida (em minutos) indica uma reabsorção rápida do fármaco pelos tecidos adiposos. Uma fase lenta (em dias) demonstra uma libertação de THC por estes tecidos. Adaptado de (Ashton, 2003)	56
Figura 25 - Estruturas químicas dos endocanabinóides 2-AG e AEA. Adaptado de (N. M. Kogan & Mechoulam, 2006).....	62
Figura 26 - Síntese e degradação da Anandamida e do 2-AG. Adaptado de (Lu & Anderson, 2017).....	65
Figura 27 - Biossíntese da anandamida e do 2-AG num esquema mais complexo envolvendo estruturas químicas. Adaptado de (Matias & Di Marzo, 2006)	66
Figura 28 - Metabolismo dos endocanabinóides na fenda sináptica dos neurónios. AEA: anandamida; 2-AG: 2- araquidonoilglicerol; CB1: recetor canabinóide tipo 1; DAGL; diacilglicerol lipase; EC: endocanabinóide; FAAH: hidrólase de amidas de ácido gordo; MAGL: monoacilglicerol lipase; NAPE-PLD: N-acil fosfatidil etanolamina-fosfolipase D; NarPE: N-araquidonoil fosfatidil etanolamina. (Morena, Patel, Bains & Hill, 2016).....	68
Figura 29 - Sativex em formulação de spray oromucosal.	69
Figura 30 - Fármaco à base de dronabinol, um THC sintético.	70
Figura 31 - Cápsulas de Cesamet [®] para o tratamento na quimioterapia.	71
Figura 32 - Solução oral de Epidiolex [®]	71
Figura 33 - Anandamida (N-araquidonoiletanolamida, AEA) 20:4, n-6. Cadeia de ácidos gordos - círculo vermelho; Cadeia final alifática - círculo laranja; grupo carboxilamida - círculo azul; grupo funcional etanolamina - círculo verde.....	72
Figura 34 - Estrutura química da anandamida com as ligações da amina, R1 e R2.....	73
Figura 35 - Os canabinóides possuem um impacto na apoptose, na proliferação e migração através de diferentes mecanismos e vias de sinalização. AC, adenilil ciclase; AKT, proteína quinase B; AR, recetor de androgénio; ATP, adenosina trifosfato; Bax, proteína pro-apoptótica; Bcl2, proteína antiapoptótica; brca1, produto génico com suscetibilidade ao cancro da mama; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; CB1, recetor de canabinóides tipo 1; CB2, recetor de canabinóides tipo 2; Cdc2, quinase 1 dependente da ciclina p34; CDK, quinase dependente da ciclina; EGF, fator de crescimento epidérmico ; ERK, quinase regulada extracelularmente ; GPR55, recetor 55 acoplado a proteína G ; H2O2, peróxido de hidrogénio; p27/KIP1, inibidor da ciclina quinase; PRL, recetor da prolactina; p53, proteína p53; p21ras, proteína p21 ras ; PI3K, fosfatidil inositol quinase 3; PKA, proteína quinase A; PKB, proteína quinase B; PSA, antigénio específico para a próstata; Raf-1, proteína Raf-1; Trk, recetor de elevada afinidade ao fator de crescimento do nervo; TRPV1, recetor transitório do canal catiónico V1 potencial. (Andrea G Hohmann et al., 2011)	77

- Figura 36** - A: controlo sem THC, mostrando as células de glioma C6.9 com morfologia assimétrica. B: Células com THC, mostrando as células arredondadas devido à sua apoptose. (Sánchez et al., 1998)..... 78
- Figura 37** - Apoptose das células glioma C6.9 pela fragmentação do DNA. (Sánchez et al., 1998)..... 78
- Figura 38** - Estrutura química do canabinóide sintético HU-331. (Natalya M Kogan et al., 2006)..... 79
- Figura 39** - Ação do Hu-331 na angiogénese do anel aórtico do murganho. Exposição do anel aórtico do murganho ao fator de crescimento endotelial vascular (esquerda). Anel aórtico do murganho exposto ao fator de crescimento endotelial vascular e a 600nM de HU-331 (direita). (Natalya M Kogan et al., 2006)..... 79
- Figura 40** - Locais de ação do sistema canabinóide para o tratamento da doença de Alzheimer. AD: doença de Alzheimer, AChE: acetilcolinesterase. (Gowran, 2007)..... 88
- Figura 41** - Efeitos dos canabinóides nos diferentes órgãos do sistema digestivo. Adaptado de (Abalo et al., 2012)..... 111
- Figura 42** - Efeito de inibição do CBD no trânsito intestinal em ratos tratados, in vivo, com óleo de croton. Adaptado de (Capasso et al., 2008) 116
- Figura 43** - Comparação do esvaziamento gástrico de alimentos sólidos marcados com isótopo em voluntários humanos após administração de THC e placebo. O THC demonstra um esvaziamento gástrico de sólidos a partir dos 30 min até 2h após ingestão da refeição teste. Adaptado de (McCallum et al., 1999)..... 118
- Figura 44** - O composto AM7410 diminui a IOP quando aplicado topicamente. (A,B) Redução da IOP após 5h da aplicação. (C, D) Ausência de redução no rato com o knockout para o CB₁. Adaptado de (S. Miller et al., 2018.)..... 136
- Figura 45** - O metabolito inativo AM7408 não reduz a IOP após 5h da aplicação. Adaptado de (S. Miller et al., 2018.) 136
- Figura 46** - O THC reduz a IOP por no mínimo 8 horas, mas dependente do sexo. (A) Aplicação tópica de THC (5mM) reduz a IOP comparativamente ao controlo. (B) Nas fêmeas a redução só é visível as 4h após aplicação. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)..... 137
- Figura 47** - O THC diminui a IOP através da ativação combinada dos recetores CB₁ e GPR18. A e B - tratamento com THC nos machos com *knockout* para recetores CB₁ ainda resulta numa queda parcial no IOP a 1h, mas não as 4h. C e D - O tratamento com THC nos ratos com *knockout* para os recetores CB₁ pré-tratados com o bloqueador dos recetores GPR18, O1918 (5mM) não resulta numa queda do IOP relativamente ao olho tratado com veículo controlo. Adaptado de (S. Miller et al., 2018) 138
- Figura 48** - O CBD possui duas ações independentemente opostas no IOP. (A, B) CBD a 5mM aumenta a IOP a 1h e às 4h. (C, D) O tratamento com CBD nos ratos com *knockout* para o CB₁ causa uma queda no IOP às 1h mas não às 4h. (E, F) O pré-tratamento com o antagonista dos GPR18 – O1918 – nos ratos com

knockout para o CB₁ evita o efeito de diminuição do IOP do CBD a 1h.
Adaptado de (S. Miller et al., 2018) 139

Figura 49– O CBD pode interferir com os efeitos de redução do THC no IOP.
(A, B) – o tratamento combinado de CBD e THC (5mM cada um) nos ratos machos do tipo selvagem não resulta numa queda do IOP a 1h e às 4h relativamente aos olhos contralaterais tratados com o veículo. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)..... 139

Figura 50- A expressão de mRNA para os recetores CB₁ e GPR18 é menor nas fêmeas. A expressão do mRNA para os recetores (A) CB₁ e (B) GPR18 é relativamente maior nos olhos dos ratos machos do que nas fêmeas. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)..... 140

Figura 51– Redução do IOP em pacientes com glaucoma tratados topicamente com WIN55212-2 a 25µg (Gráfico A) e 50µg (Gráfico B). Adaptado de (Porcella et al., 2001)..... 141

Figura 52 -Alteração dos ligandos do THC para uma forma mais polar.
Adaptado de (S. Miller et al., 2018.) 143

Figura 53 - Efeitos locais da anandamida na implantação do blastocisto e na alteração do útero. Adaptado de (Mechoulam, 2005)..... 162

Figura 54- Interações entre o blastocisto e o epitélio uterino. Adaptado de (Mechoulam, 2005).....163

Figura 55 - Cerca de 20 países ao redor do mundo estabeleceram regulamentos e políticas em relação à canábis medicinal.
<https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/cannabis-legalization-world-map/>166

Figura 56- Legislação atual nos Estados Unidos da América. Verde - totalmente legalizado; Amarelo - apenas para uso medicinal; Púrpura - apenas CBD; Azul - descriminalização sem um programa legal; Vermelho - sem programa legal.. 172

Figura 57 - Área de cultivo de canábis. (Chandra et al., 2017)..... 180

Índice de tabelas

Tabela I - Classificação taxonómica da canábis. Adaptado de (ElSohly et al., 2017)	36
Tabela II – Diferenças morfológicas, químicas e fisiológicas das três espécies de canábis. Adaptado de (A. C. V. Pinto, 2016)	38
Tabela III - Estruturas químicas de alguns monoterpenos encontrados na Canábis. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)	52
Tabela IV - Estruturas químicas de alguns sesquiterpenos encontrados na Canábis. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)	53
Tabela V - Resumo dos vários tipos de quimiótipos das plantas de canábis....	58
Tabela VI -Exemplos de ligações R1 e R2 e respetivos Ki. Adaptado de (Sheskin et al., 1997)	73
Tabela VII – Outros estudos pré-clínicos realizados com canabinóides para o tratamento do cancro.....	84
Tabela VII – Outros estudos clínicos pré-clínicos realizados com canabinóides. (cont.).....	85
Tabela VIII - Estudos clínicos realizados com a canábis na doença de Alzheimer. IMC -índice de massa corporal, CMAI - <i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>	91
Tabela IX - Estudos clínicos realizados com a canábis para o tratamento da doença de Parkinson.	95
Tabela X - Fármacos antiepiléticos antes e após o tratamento com o canabidiol em 5 dos 7 pacientes com FIRES. Adaptado de (Gofshiteyn et al., 2017).....	99
Tabela XI – Estudos clínicos realizados com a canábis medicinal para o tratamento da epilepsia e distúrbios associados.....	100
Tabela XII — Resumo dos estudos clínicos para o tratamento da doença de Huntington. MQCSC – <i>Marsden and Quinn’s Chorea Severity Scale</i> , UHDRS – <i>Unified Huntington’s Disease Rating Scale</i>	105
Tabela XIII – Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na ansiedade.....	106
Tabela XIII - Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na ansiedade. (cont.).....	107
Tabela XIV - Resumo dos estudos clínicos para o tratamento do distúrbio de ansiedade social generalizada (DASG).	109
Tabela XV - Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na motilidade gastro-intestinal.....	117
Tabela XVI - Estudos clínicos realizados com canabinóides na motilidade gastro-intestinal.....	119
Tabela XVII - Estudos clínicos realizados com canabinóides para a espasticidade na esclerose múltipla.	124

Tabela XVIII - Estudos clínicos realizados com canabinóides para o tratamento da asma.	127
Tabela XIX - Estudos clínicos e utilizações etnobotânicas da canábis, na pediatria, ao longo do tempo.	132
Tabela XX — Estudos clínicos realizados com a canábis para diferentes doenças na pediatria.....	133
Tabela XXI - Estudos pré-clínicos (<i>in vivo</i> , em ratos) com canabinóides no tratamento do glaucoma	138
Tabela XXII - Dez estudos realizados com pacientes com glaucoma e os respetivos resultados. Adaptado de (Panahi et al., 2017)	142
Tabela XXIII - Resumo das conclusões do uso da canábis nas diversas indicações terapêuticas.....	145
Tabela XXIV – Efeitos adversos da interação entre a canábis e alguns fármacos. Adaptado de (Seamon et al., 2007).....	147
Tabela XXV – Recomendações (1-5) para o uso seguro da Canábis. Adaptado de (Fischer et al., 2017)	153
Tabela XXV – Recomendações (6-10) para o uso seguro da Canábis. (Cont.) Adaptado de (Fischer et al., 2017).....	154
Tabela XXVI Resumo dos efeitos adversos fisiológicos e comportamentais do uso da Canábis.	156
Tabela XXVII – Medicamentos à base de canábis autorizados na Europa. Adaptado de (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)..	169
Tabela XXVIII - Resumos das indicações publicadas pelas diferentes entidades em Portugal.....	177
Tabela XXIX - Resumo da conferencia sobre a canábis medicinal, realizada em Lisboa.....	179
Tabela XXX – Ensaio clínico realizado com o apoio da empresa Tilray. ...	216
Tabela XXXI – Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local.....	217
Tabela XXXI - Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)	218
Tabela XXXI - Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)	219
Tabela XXXII – Tabela com os ensaios clínicos ativos para cada doença, fármaco utilizado e local.....	220
Tabela XXXII - Tabela com os ensaios clínicos ativos para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)	221

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
AA	Ácido araquidónico
ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>
ABHD6	<i>Abhydrolase Domain 6</i>
AC	Adenilil ciclase
AEA	N-Araquidonoiletanolamina
AMT	Transportador de membrana da Anandamida
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira hematoencefálica
cAMP	<i>Cyclic Adenosin Monophosphate</i>
CAV3	Caveolin 3
CBC	Canabicromene
CBD	Canabidiol
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBGA	<i>Canabigerolic Acid</i>
CBN	Canabinol
CDKS	<i>Cyclin dependent kinase</i>
CINV	<i>Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting</i>
CMAI	<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
CSA	<i>Controlled Substances Act</i>
CsTPS	<i>Cannabis sativa terpene synthase</i>
CUD	<i>Cannabis use disorder</i>
DEA	<i>Drug Enforcement Agency</i>
DOX	Doxorrubicina
DNA	<i>Desoxyrribonucleic Acid</i>
EEG	Electroencefalograma

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contraindicações?

EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EMT	<i>Endocannabinoid Membrane Transporter</i>
ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>
ERK	<i>Extracelullar regulated kinase</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAAH	<i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>
FAK	<i>Focal Adhesion Kinases</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIRES	<i>Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome</i>
FSH	Hormona folículo estimulante
GI	Gastro-Intestinal
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GnRH	Hormona libertadora de gonadotropina
GPCRs	<i>G protein coupled receptors</i>
GPR18	<i>G protein receptor 18</i>
GSK-3 β	<i>Glycogen Synthase Kinase - 3β</i>
HPG	Gonadotrófico gonadal
HPO	Eixo hipotálamo-pituitária -ovário
HPT	Eixo-hipotálamo-pituitária-testículo
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzível
IOP	<i>Intraocular pressure</i>
Ki	Concentração de inibição
LH	Hormona luteinizante
MAG	Monoacilglicerol
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MMP's	<i>Matrix metalloproteins</i>
<i>MQCSC</i>	<i>Marsden and Quinn's Chorea Severity Scale</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contraindicações?

NAAA	<i>N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase</i>
NANC	Noradrenérgica não colinérgica
NAPE-PLD	N-acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipase D seletiva
NArPE	N-araquidonoil-fosfatidil-etanolamina
NAT	N-acil-transferase
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OA	Osteoartrite
OMS	Organização Mundial de Saúde
P38MAPK	<i>p38 mitogen activated protein kinase</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
PTSD	<i>Post- traumatic stress disorder</i>
PTZ	<i>Pentylentetrazole</i>
RGC	<i>Retinal ganglionar cells</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SEC	Sistema Endocanabinóide
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
TCGT	Tumor nas células germinativas do testículo
TGI	Trato Gastrointestinal
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA-A	Ácido tetrahydrocannabinólico
THCV	Tetrahydrocannabinol
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TRH	Hormona libertadora de tirotrópina
TRPA1	<i>Transient receptor potential subfamily A, member 1</i>
TRPM8	<i>Transient receptor potential subfamily M, member 8</i>
TRPV2	<i>Transient receptor potential subfamily V, member 2</i>
UHDRS	<i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UV	Ultravioleta
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

1 Introdução

1.1 Enquadramento

A canábida (*Cannabis sativa*), é uma planta originária da Ásia, descrita desde a antiguidade pelo seu uso medicinal, em rituais religiosos e utilizada também na indústria do papel e na construção. (Marcia, Edgar, Pola, & Pia, 2017) A planta é notável na sua variabilidade morfológica e na sua versatilidade como matéria prima alimentar, como combustível (sementes), fibras (cordas) e fármacos (inflorescências não fertilizadas). Possui uma extensa diversidade bioquímica e quantidade de compostos bioativos, cujas inúmeras aplicações médicas excedem, possivelmente, a maioria das plantas. (Russo, 2007)

A canábida, foi apenas introduzida em 1841 na medicina ocidental e por volta do século XIX, a canábida medicinal foi disseminada amplamente pelas Américas. Extratos à base de canábida, tinturas, cigarros e pensos produzidos pelas companhias farmacêuticas eram indicadas para um grande número de doenças muitas das quais relacionadas com a dor. O seu uso medicinal foi, contudo, caindo em desuso devido à ligação com o uso recreativo, com a violência, o crime e os comportamentos socialmente desviantes que se verificaram nos anos 30 e 40, pelo que, em meados dos anos 1950-1960 a planta foi classificada como droga de abuso, com base no seu potencial efeito psicoativo e a legislação, a nível mundial, proibiu o uso de fármacos a base de canábida. (Ko, Bober, Mindra, & Moreau, 2016; Marcia et al., 2017)

Na década de 90, desde a descoberta do primeiro endocanabinóide em 1992 (Di Marzo, 1995) tem sido dada muita importância ao sistema canabinóide endógeno, apoiado pelas crescentes descobertas relacionadas com os recetores de canabinóides no cérebro; dos mecanismos específicos da síntese de endocanabinóides, da sua absorção, degradação e das propriedades neuromoduladoras dos canabinóides endógenos o interesse pela planta tem aumentado enormemente registando-se uma aumento crescente do número de estudos (figura 1). (Galve-Roperh et al, 2000)

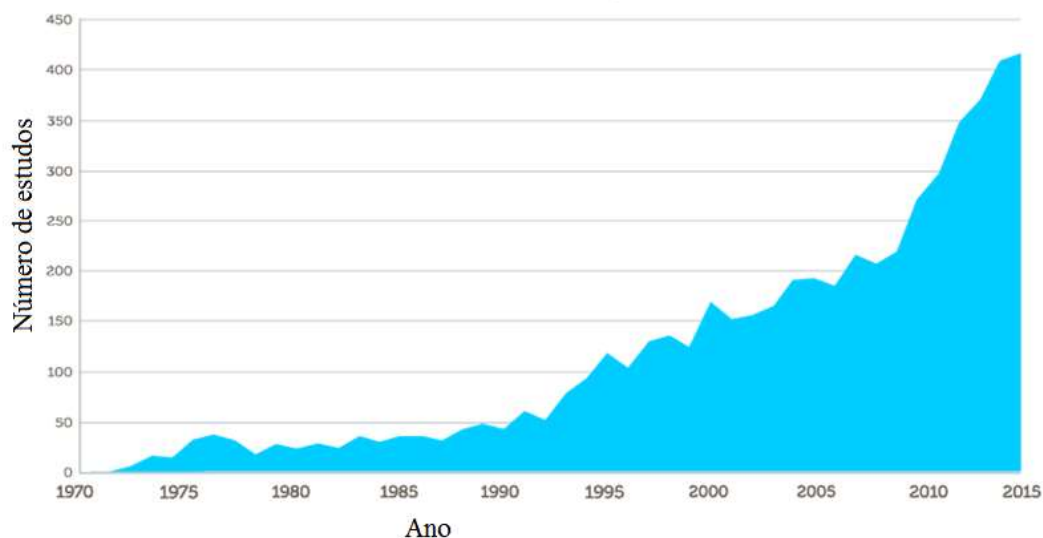


Figura 1 - Número crescente de estudos relacionados com a cannabis publicados por ano. Adaptado de (Jikomes, 2016)

O uso de cannabis no mundo, na forma medicinal ou recreativa, é comum e conta com 2.8% a 4.5% de pessoas com idades entre os 15 e 64 anos a reportar o seu consumo em 2009. (Alegretti, 2013) Bernard e al registaram, contudo, que dos consumidores de cannabis a nível mundial, havia uma prevalência de 52,1% que o faziam na forma fumada em 2010. (Benard, 2015) Segundo a organização mundial de saúde (OMS) e de acordo com os dados de 2013 a cannabis é a droga ilícita mais extensamente cultivada, traficada e abusivamente utilizada, cerca de 147 milhões de pessoas/ano consumiram cannabis de uma forma ilícita, o que corresponde a 2,5% da população mundial, comparativamente somente 0,2% da população que consome cocaína e 0,2% que consome opiáceos. (WHO, 2020)

Entre os utilizadores de cannabis medicinal, uma sondagem internacional com 953 participantes de 31 países observou que a maioria eram utilizadores frequentes sob o cuidado de um profissional de saúde e que tinha utilizado medicações a base de cannabis por vários anos, sendo que a maioria experimentou produtos à base de ervas (administrados através do fumo) antes do início dos distúrbios médicos, ou após o início, mas antes das recomendações do médico para a terapia com cannabis. A sondagem averiguou que os cinco distúrbios médicos para os quais os canabinóides eram mais frequentemente utilizados como tratamento incluíam os distúrbios do sono, depressão, esclerose múltipla, dor de costas e dor após cirurgia. (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2018)

De acordo com o referido embora a canábis tenha, desde a década de 30-40, estado associada a uma perspectiva decadente, desde os anos 90 diversos estudos de investigação realizados e em curso, tem vindo a modificar a visão da canábis como droga de abuso. A planta tem sido reconhecida pelas suas propriedades terapêuticas e considerada por alguns investigadores, como uma mais-valia para os tratamentos de situações clínicas crónicas em que os tratamentos convencionais não são satisfatórios.

1.2 Âmbito e objetivo

Nos últimos anos, a discussão em torno da canábis medicinal tem tido como objetivo a desmistificação da planta como droga de abuso, neste sentido, é importante a realização de estudos mais aprofundados e uma melhor definida da legislação, de modo a que sejam feitos estudos pré-clínicos e clínicos de forma a produzir evidências científicas relativas às potenciais ações terapêuticas da canábis. Este trabalho permite reunir e dar a conhecer alguns dos estudos já realizados e em curso por diversos investigadores, desde a área estrutural e química da planta *Cannabis sativa* até ao isolamento do THC e os estudos laboratoriais pré-clínicos e clínicos, assim como, a legislação em Portugal, na Europa e no Mundo.

O objetivo principal deste trabalho é analisar, com base na literatura, os estudos realizados e a decorrer de modo a responder as seguintes questões:

- 1) Quais as indicações e contra-indicações da canábis?
- 2) Que tipo de população não deve utilizar a canábis como um meio de tratamento?
- 3) Que meios e medidas que se podem implementar para que a canábis seja aceite com uma opção terapêutica válida de forma a serem implementados mais estudos com a planta.

1.3 Organização da dissertação

O trabalho apresentado na dissertação encontra-se organizado em 5 capítulos. O primeiro capítulo faz o enquadramento geral do tema da dissertação, descreve o objetivo que se pretende alcançar e a organização da dissertação. O segundo capítulo descreve a metodologia que se adaptou para abordar o tema. O terceiro capítulo apresenta a revisão da literatura e subdivide-se em 6 subcapítulos. Inicia-se pela perspectiva histórica, segue-se a descrição da canábis, abordando os aspetos gerais, os tipos de canábis, a química e a farmacologia, o modo de administração, os fitocannabinóides e os terpenóides como componentes da canábis, os chemovars e por fim o efeito *entourage*. O subcapítulo seguinte aborda o conceito de sistema endocannabinóide, os recetores de cannabinóides e como se processa a biossíntese dos endocannabinóides. O terceiro subcapítulo refere os vários tipos de cannabinóides sintéticos disponíveis no mercado. O quarto subcapítulo descreve as utilizações da canábis nos diferentes sistemas do organismo. O quinto subcapítulo aborda a segurança e toxicologia. O sexto subcapítulo refere a legislação em vigor em diferentes países e encerra o terceiro capítulo. O quarto capítulo inclui a discussão da revisão da literatura, e as principais indicações e contra-indicações da canábis.

2 Metodologia

A presente tese que constitui uma revisão da literatura obedeceu à seguinte metodologia: utilização de resumos e artigos, em língua inglesa, portuguesa e outras que contivessem, de um modo geral, as palavras-chave: “*canabinóides*”, “*cannabis sativa*”, “*THC*”, “*canabidiol*”. Foi utilizado o google académico, o Pubmed e outros sites de artigos científicos para a pesquisa dos artigos e o repertório de artigos incluído no site <https://www.cannabase.pt/> que inclui artigos que datam desde os anos 70 até aos dias de hoje. A construção MESH no Pubmed foi a seguinte: MeSH Terms: ("Cannabis/administration and dosage"[Mesh] OR "Cannabis/adverse effects"[Mesh] OR "Cannabis/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Cannabis/analysis"[Mesh] OR "Cannabis/anatomy and histology"[Mesh] OR "Cannabis/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Cannabis/biosynthesis"[Mesh] OR "Cannabis/chemical synthesis"[Mesh] OR "Cannabis/chemistry"[Mesh] OR "Cannabis/classification"[Mesh] OR "Cannabis/cytology"[Mesh] OR "Cannabis/drug effects"[Mesh] OR "Cannabis/etiology"[Mesh] OR "Cannabis/genetics"[Mesh] OR "Cannabis/growth and development"[Mesh] OR "Cannabis/history"[Mesh] OR "Cannabis/immunology"[Mesh] OR "Cannabis/isolation and purification"[Mesh] OR "Cannabis/metabolism"[Mesh] OR "Cannabis/microbiology"[Mesh] OR "Cannabis/pharmacology"[Mesh] OR "Cannabis/physiology"[Mesh] OR "Cannabis/poisoning"[Mesh] OR "Cannabis/therapeutic use"[Mesh] OR "Cannabis/therapy"[Mesh] OR "Cannabis/toxicity"[Mesh]) e também por esta construção: ("Cannabinoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Cannabinoids/adverse effects"[Mesh] OR "Cannabinoids/agonists"[Mesh] OR "Cannabinoids/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Cannabinoids/analysis"[Mesh] OR "Cannabinoids/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Cannabinoids/biosynthesis"[Mesh] OR "Cannabinoids/chemical synthesis"[Mesh] OR "Cannabinoids/chemistry"[Mesh] OR "Cannabinoids/classification"[Mesh] OR "Cannabinoids/etiology"[Mesh] OR "Cannabinoids/genetics"[Mesh] OR "Cannabinoids/history"[Mesh] OR "Cannabinoids/immunology"[Mesh] OR "Cannabinoids/isolation and purification"[Mesh] OR "Cannabinoids/metabolism"[Mesh] OR "Cannabinoids/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Cannabinoids/pharmacology"[Mesh] OR "Cannabinoids/physiology"[Mesh] OR "Cannabinoids/poisoning"[Mesh] OR "Cannabinoids/therapeutic use"[Mesh] OR "Cannabinoids/toxicity"[Mesh])

3 Revisão da literatura

3.1 A Canábis

3.1.1 Perspetiva histórica

Registos históricos e arqueológicos relatam a existência da canábis desde as primeiras civilizações. A primeira civilização a contactar com a canábis foi a chinesa, sendo que, há 4000 a.C, a planta era cultivada para a obtenção de fibras, para a manufatura de cordas, têxteis e papel e as frutas utilizadas como alimento. Foram encontradas evidências do uso das sementes na dinastia Han (206 a.C – 220 d.C) assim como de papéis e produtos têxteis no túmulo do Imperador Wu (104-87 a.C) da dinastia Han. Embora no início da era cristã, a canábis tivesse perdido a sua relevância como alimento, a sua utilização mantém-se até hoje no Nepal para a produção de óleo de cozinha. (Zuardi, 2006)

A canábis é conhecida como medicamento, desde 2900 a 2700 a.C, com menção na mais antiga farmacopeia do mundo, a *pen-ts'ao ching*, que foi compilada no primeiro século desta Era mas, que passou, por via da tradição oral, até o imperador Shen Nung considerado o pai da medicina chinesa, com a descoberta das propriedades terapêuticas da canábis, do ginseng e da efedra. Indicações para o uso da canábis incluíam: dor reumática, obstipação, distúrbios do sistema reprodutivo feminino, malária, etc. As mais antigas referências do uso da canábis na farmacopeia chinesa foram descobertas no século XV e datam de 1500 a.C. (Zuardi, 2006) O livro do Êxodo da Bíblia faz também referência a um óleo medicinal que se crê ser feito de canábis. Por volta de 1213 a.C os egípcios usavam a canábis para tratar o glaucoma, inflamações e edemas. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019)

O uso da canábis foi também disseminado na Índia, tanto como medicamento, como droga recreativa. Este amplo espectro de utilização deve-se à sua ligação com a religião, que concedia virtudes à planta. A *Atharva Veda*, uma coleção de textos sagrados, menciona a canábis como uma das cinco plantas sagradas, fonte de felicidade, dadora de alegria e liberdade. Deste modo, tornou-se parte de diversos rituais religiosos na região. (Mathre, 2010; Zuardi, 2006)

O uso médico e religioso iniciou-se, provavelmente, por volta de 1000 a.C, utilizada para as várias indicações: analgesia (neuralgia, dor de cabeça, dor de dentes), anticonvulsivante

(epilepsia, tétano, raiva), hipnótico, tranquilizante (ansiedade, mania, histeria), anestesia, anti-inflamatório (reumatismo e outras doenças anti-inflamatórias), antibiótico (uso tópico nas infecções cutâneas, tuberculose), antiparasitário (lombrigas internas e externas), antiespasmódico (cólica e diarreia), digestivo, estimulador do apetite, diurético, afrodisíaco, antitússico e expetorante (asma e bronquite). (Kalant, 2001; Zuardi, 2006). A forma de administração o *bhang* (folhas, sementes e talo seco de canábis), era preparado em infusão com o leite e utilizada como anestésico na Índia e como medicamento para tratar uma extensa variedade de doenças humanas. (Erowid, 1999)

Os assírios tinham também conhecimentos acerca dos efeitos psicoativos da canábis e utilizavam-na como incenso desde o século IX a.C. e, provavelmente, também como uso externo em inchaços e feridas e internamente para a depressão, impotência, artrite, pedras nos rins, mal-estar feminino e para anulação de feitiçaria. Na Pérsia, a canábis era conhecida pelo seu efeito bifásico e conseguiam distinguir entre os efeitos iniciais eufóricos e os efeitos tardios disfóricos. (Zuardi, 2006)

Entre 500 e 100 a.C, a canábis é difundida pelo Nordeste da Europa, mas o uso da canábis pelos gregos e romanos é escasso. Entre 200 a.C na Antiga Grécia e o início da era cristã existem duas referências do uso do sumo das sementes para a dor de ouvido, edema e inflamação e para retirar vermes e insetos dos ouvidos. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019; Zuardi, 2006)

Entre este período e o século XVIII, o uso medicinal da canábis permaneceu muito intenso na Índia e foi, posteriormente, disseminado pelo Médio Oriente e África. Na Arábia, médicos como Avicena mencionam a canábis nos seus compêndios, no ano 1000 d.C. textos muçulmanos mencionam o uso da canábis como diurético, digestivo, antiflatulento, para limpar o cérebro, e para aliviar a dor dos ouvidos. (Zuardi, 2006)

No ano 1 a.C. é compilado um compêndio de receitas de medicamentos baseado nas tradições do tempo do imperador Shen Nung onde a canábis é recomendada para mais de 100 aflições incluindo a gota, o reumatismo, a malária entre outras. Acredita-se que no ano 30 depois de Cristo, utilizavam-se óleos e misturas contendo canábis que, se pensa ser o mesmo óleo mencionado no livro do Êxodo. Entre 70 e 90 d.C a canábis surge referida no livro “*De Materia Medica*” como medicamento para tratar a dor de ouvido e suprimir o desejo sexual e no livro “*Naturalis Historia*” as raízes de canábis fervidas em água são referidas para aliviar as câibras e a gota. O cânhamo que era usado durante a idade média, constando nos armários de

qualquer ervanário no Médio Oriente, foi difundido extensamente devido ao fato de ser muito popular fumar haxixe. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019) A figura 2 mostra as diferentes escritas da palavra *canábis* em diversas línguas antigas.



Figura 2 - Escrita da palavra "Canabis" em diversas línguas antigas. Adaptado de (Russo, 2007)

Em África a canábis é conhecida, pelo menos, desde o século XV e o seu uso foi, possivelmente, introduzido por comerciantes árabes, de certo modo, conectados à Índia, evidenciado pela semelhança dos termos utilizados na preparação da planta em ambos os locais. Neste continente a planta era utilizada para o tratamento da mordida de cobra, para facilitar o parto, malária, febre, envenenamento do sangue, antrax, asma e disenteria. No continente americano, o uso da canábis iniciou-se, possivelmente, na América do Sul no século XVI, altura em que se pensa que, as sementes da planta alcançaram o Brasil trazidas por escravos africanos, especialmente, vindo de Angola uma vez que o uso da canábis era comum entre os negros na zona rural do Nordeste brasileiro, com registos do seu uso em rituais religiosos e para as dores de dente e cólicas menstruais. (fig. 3) (Zuardi, 2006). A maioria dos sinónimos para a canábis no Brasil (maconha, diamba, liamba) possuem a sua origem na língua angolana.

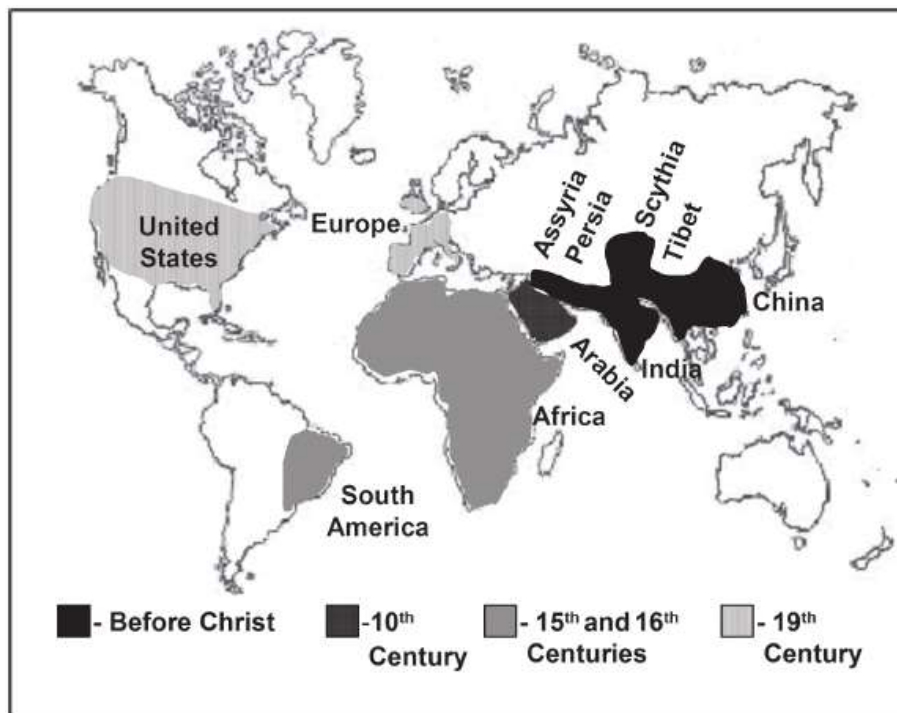


Figura 3 - Introdução da canábis ao longo do tempo em diversas regiões do mundo. (Zuardi, 2006)

Em 1563, o médico português Garcia de Orta incluí a canábis no seu “*Colóquios dos simples e drogas he cousas medicinais da índia*”, publicado nesse ano. Em 1578, um livro medico chinês descreve o uso de canábis para o tratamento de vômitos, infecções parasíticas e hemorragia e na medicina popular chinesa é utilizado para a diarreia, disenteria e para estimular o apetite. Entre 1611 e 1762, a canábis é trazida para a América do Norte onde começa a ser plantada e George Washington entre 1745 e 1775 menciona no seu diário que planta cânhamo na sua plantação. As forças napoleónicas quando invadiram o Egipto levaram a canábis de volta à França em 1799. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019)

A partir do século XIX, já existem alguns relatos, do uso de canábis por médicos europeus, especialmente, em relação ao uso das sementes ou em medicações homeopáticas, no entanto, a introdução efetiva da canábis na medicinal ocidental ocorreu em meados do século XIX através dos trabalhos do médico irlandês William B. O’Shaughnessy e pelo livro de Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês. (Kalant, 2001) O primeiro teve contato com o uso da canábis quando servia na Índia com os britânicos, onde estudou a literatura da planta, descreveu as preparações de uso popular, avaliou a sua toxicidade em animais e, mais tarde, testou os seus efeitos nos pacientes com diferentes patologias tendo, posteriormente, em 1839, publicado o seu trabalho “*On the preparations of the Indian Hemp, or gunjah*”. Neste livro,

O'Shaughnessy descreve várias experiências bem-sucedidas utilizando preparações de cânabis para o reumatismo, convulsões e, principalmente, espasmos musculares do tétano e da raiva. (Mathre, 2010; Zuardi, 2006)

Em 1840 a cânabis medicinal aparece no Reino Unido através de um cirurgião de guerra que serviu na Índia; no tempo da rainha Victoria era administrada oralmente na forma de tintura (um extrato no álcool) e, extensamente, utilizada para tratar espasmos musculares, reumatismo, cólicas menstruais, raiva, epilepsia, convulsão causada por tétano, para além disso era usada para promover contrações uterinas no nascimento e como sedativo para induzir o sono, diz-se que a Rainha Victoria a usava para o tratamento das dores menstruais. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019)

Jacques-Joseph Moreau, médico psiquiatra assistente num asilo perto de Paris, que acompanhava, naquele tempo, os pacientes a grandes viagens a países exóticos, observou numa destas viagens que, o haxixe (resina da cânabis) era muito comum entre os árabes e em 1840 decide experimentar diferentes preparações de cânabis, em primeiro lugar em si mesmo e mais tarde nos seus estudantes; como resultado, em 1845, publica o livro: “*Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques*”, com uma das mais completas descrições dos efeitos agudos da cânabis. As contribuições de O'Shaughnessy e Moreau tiveram um grande impacto na medicina Ocidental, uma vez que, na altura, muitas doenças tais como a cólera, o tétano e a raiva dispunham de opções terapêuticas escassas. O seu uso médico dispersou-se por Inglaterra e França alcançando toda a Europa. (Kalant, 2001; Zuardi, 2006)

Por volta de 1850, a haxixe aparece na Grécia e a marijuana (cânabis) é adicionada à Farmacopeia dos Estados Unidos onde é mencionada como tratamento para muitas patologias tais como neuralgia, tétano, cólera, raiva, disenteria, alcoolismo, dependência em ópio, antrax, lepra, incontinência, gota, entre outras. A partir de 1890 a haxixe torna-se ilegal na Turquia. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019)

As indicações médicas da cânabis, no início do século XX, foram resumidas pela “Enciclopédia analítica de Medicina Prática de Sajous (1924)”. Como sedativo ou hipnótico incluem-se o tratamento de insónia, mania, melancolia, *delirium tremens*, tétano, raiva, febre dos fenos, bronquite, tuberculose pulmonar, tosse, espasmo da bexiga, bócio exoftálmico e gonorreia; como analgésico para o tratamento de dores de cabeça, enxaquecas, menopausa, tumores cerebrais, neuralgia, úlcera gástrica, gastralgia, nevrite múltipla, distúrbios uterinos,

dismenorreia, inflamação crónica, menorragia, hemorragia do pós parto, reumatismo agudo, eczema, prurido senil e para o alívio da dor dos dentes; para outras utilizações incluem-se o tratamento da anorexia pronunciada posterior a doenças exaustivas, neuroses gástricas, dispepsia, diarreia, disenteria, cólera, nefrite, estimulante do apetite e digestão, diabetes *mellitus*, palpitação cardíaca, vertigem, atonia sexual nas mulheres e impotência nos homens. (Zuardi, 2006)

Em 1900, no Sul da Ásia, a canábis é utilizada para a asma, bronquite e perda de apetite sendo, no virar do século, uma das drogas mais importantes na *Materia Medica* da Índia. Em 1906 a *Pure Food and Drugs* que mais tarde formou a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou uma lei para regular a identificação de frascos e pacotes de substâncias como o álcool, morfina, ópio, cocaína, heroína, canábis, entre outros. Na década de 20, a haxixe é contrabandeada para o Egipto desde a Grécia, Síria, Líbano, Turquia e Ásia Central. (Zuardi, 2006)

Em fevereiro de 1925, na Segunda Conferência do Ópio e na Convenção Internacional do Ópio, financiada pela Liga de Nações, em Genebra, o Egipto propôs que a canábis fosse adicionada à lista de narcóticos. A convenção autorizou o uso da canábis apenas para propósitos científicos e médicos, restringindo a importação ou exportação de resina de canábis. Esta convenção foi o primeiro tratado multilateral que tratava da canábis. Na década de 30, a palavra “*marijuana*” aumentou nos Estados Unidos como alternativa ao cânhamo ou canábis. Algumas companhias farmacêuticas começaram a produzir drogas potentes e confiáveis do cânhamo, e pelo menos duas companhias americanas estavam a vender extratos de canábis para uso como analgésico, antiespasmódico e sedativo. Outra companhia farmacêutica comercializava cigarros de marijuana como medicamento para a asma. No final de 1936, todos os 48 estados da América, criaram leis para regular o uso da canábis. O seu declínio na medicina foi apressado pelo desenvolvimento da aspirina, morfina e outras drogas derivadas do ópio, tendo, todas elas, ajudado a substituir a canábis no tratamento da dor e outros estados aflitivos na medicina Ocidental. Em 1942, a canábis é removida da farmacopeia dos Estados Unidos, mas, o consumo de haxixe continua a ser legal na Índia e em 1964, o Dr. Raphael Mechoulam, professor de medicina química da universidade hebraica de Jerusalém, é o primeiro a identificar o Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) como o principal componente psicoativo da canábis, sendo também o primeiro a sintetizar o THC. Quatro anos mais tarde descobre-se que o consumo de canábis, a longo prazo, em doses moderadas, não possui efeitos prejudiciais. A canábis é menos perigosa

que os opiáceos, anfetaminas e barbitúricos e também menos perigosa que o álcool. Em 1971, o presidente Nixon declara guerra às drogas, recusando-se a legalizar a canábis. Em 1976, a canábis foi descriminalizada na Holanda começando a ser legal a sua venda em poucas quantidades para adultos e a partir dos anos 80 em *coffee shops* licenciadas. Em maio de 1985 a FDA aprovou o Marinol (uma forma sintética do THC) para o tratamento de náusea e vômitos associados a quimioterapia do cancro e em 1992 para o tratamento da anorexia associada a perda de peso em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Em 1990 os cientistas descobriram recetores endocanabinóides o que ajudou os cientistas a identificar os efeitos farmacológicos que ocorrem quando o THC se liga aos recetores endocanabinóides no cérebro. Em 1992 cientistas identificaram no sistema nervoso central (SNC), o primeiro endocanabinóide, a anandamida, a versão natural do THC, que é libertado durante o exercício físico e que dá uma sensação de euforia e bem-estar. Os estudos sobre o sistema endocanabinóide ao nível do SNC indicam que ajuda a mediar as emoções, consolidar a memória e coordenar o movimento. Em 1994, a haxixe ainda é produzida na fronteira do Paquistão e em 1996 a Califórnia foi o primeiro estado a legalizar a canábis para uso medicinal. Desde 1996 que, para além, da realização de estudos sobre as propriedades médicas da canábis, têm-se realizado inúmeras conferências com o objetivo de legalizar a canábis para uso em tratamentos médicos, o que tem conduzido a mudanças constantes na legislação e nas tabelas de identificação da canábis. A 26 de junho de 2018, Oklahoma tornou-se o trigésimo estado no EUA a legalizar a canábis para tratamentos médicos. (Erowid, 1999; Procon.org, 2019) A 17 de outubro de 2018, foi legalizado a canábis no Canadá, através do *Cannabis Act*, que veio a colocar um conjunto de regras para o controlo da produção, distribuição, venda e posse de canábis no país. Recentemente, a 15 de janeiro de 2019, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) aprovou e publicou a lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas face ao conhecimento científico atual sobre a canábis, com efeitos a partir de 1 de fevereiro de 2019. (INFARMED, 2019)

3.1.2 Aspectos gerais

When you return to this mundane sphere from your visionary world, you would seem to leave a Neapolitan spring for a Lapland winter – to quit paradise for earth - heaven for hell! Taste the hashish, guest of mine – taste the hashish!

Alexandre Dumas, ‘The Count of Monte Cristo’, 1844 (Wills, 1997)



Figura 4 - Imagem tradicional da planta da canábis.(pngimg, 2019)

A Canábis (cânhamo da Índia¹, *Cannabis sativae* herba) consiste nas partes aéreas secas de *Cannabis sativa* L, classificada taxonomicamente na tabela I e com as folhas representadas na figura 4. A planta é indígena da Ásia Central e Ocidental e cresce em diversos países de clima tropical e temperado com vista a produção de fibras e sementes. É uma erva anual que pode alcançar os 4 a 6 m de altura, com um caule que pode ter 10cm de diâmetro, rico em fibras longas e rígidas, que podem ser utilizadas para produção de cordas, carpetes, etc. As sementes contêm um óleo que têm uma série de utilizações industriais. A espécie é dioica (possui flores fêmeas e machos em plantas separadas), as folhas e brácteas,² em ambos os tipos de planta, possuem pelos unicelulares, que as cobrem, com um final pontiagudo e uma base larga contendo carbonato de cálcio cristólito. As folhas e brácteas também possuem pelos glandulares que

¹ N.T. “*Indian hemp*”

² N.T. Estruturas foliáceas associadas às inflorescências das Angiospérmicas. Com origem foliar, possuem a principal função de proteger a inflorescência ou as flores em desenvolvimento.

segregam uma resina rica em canabinóides³. As flores são apétalas, ou seja, não possuem corola. (ElSohly, Radwan, Gul, Chandra, & Galal, 2017; Samuelson, 2004)

Tabela I - Classificação taxonómica da canábis. Adaptado de (ElSohly et al., 2017)

Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Tracheobionta</i> (plantas vasculares)
Superdivisão	<i>Spermatophyta</i> (plantas com sementes)
Divisão	<i>Magnoliophyta</i> (plantas com flores)
Classe	<i>Magnoliopsida</i> (dicotiledóneas)
Subclasse	<i>Hamamelidiae</i>
Ordem	<i>Urticales</i>
Família	<i>Cannabaceae</i>
Género	<i>Cannabis</i>
Espécie	<i>sativa</i>

Quando a planta está totalmente madura, as suas flores e folhas mais altas estão cobertas de uma resina pegajosa que contém substâncias psicoativas conhecidas como canabinóides existem, provavelmente, mais de 50 tipos, sendo que o mais importante o THC, que provoca o chamado efeito *high* nos consumidores (fig. 5). Numa preparação específica de canábis a potência está relacionada com o seu conteúdo em THC que, por sua vez, depende da parte da planta que é colhida e das condições ambientais, principalmente o clima onde a planta cresce. Variedades especiais de *Cannabis sativa* são cultivadas especialmente pela sua resina em alguns países tropicais como as Caraíbas, América do Sul, Sudeste da Ásia, subcontinente da Índia, (Ghodse, 1995), no entanto também é cultivada em quantidades significativas na América do Norte e na Europa. (Stoppard, 2000)

³ N.T Canabinóides são um grupo de compostos de carbono C₂₁ que ocorrem nos pelos glandulares da *Cannabis sativa*, sendo o mais representativo o delta-tetraidrocanabinol (Δ -THC) que possui propriedades alucinogénias. Mais de 60 canabinóides foram identificados em conjunto com o Δ -THC, mas muitos estão presentes em baixas concentrações.

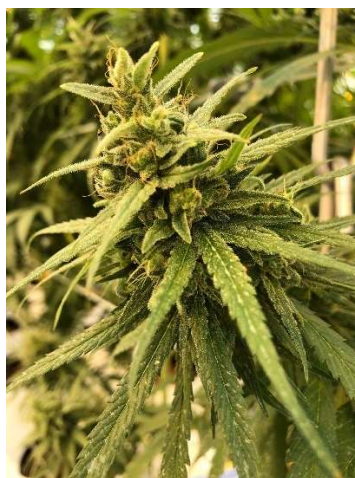





Figura 5 - Folhas e flores da *Cannabis sativa*. (EMCDDA, 2019)

São descritas centenas de variedades de *Cannabis sativa*, pelo que esta não é uma espécie uniforme. Com base no conteúdo em canabinóides foram definidas três variedades químicas: “tipo droga/fármaco”, “tipo intermédio” e “tipo fibra”. Ambas as plantas, macho e fêmea, produzem canabinóides mas, as plantas fêmeas são preferidas porque produzem grandes quantidades de resina. Num clima quente e seco a produção de resina nas inflorescências (ou flores mais altas) das plantas fêmeas podem ser tão abundantes que mesmo sob o sol do meio dia as plantas parecem estar cobertas de orvalho. A presença de THC nos pelos glandulares é a razão para o uso ilegal da canábis como droga hedonística (alucinogénia). (Samuelson, 2004)

Existem muitas preparações diferentes desta droga bruta, mas a mais potente consiste quase, exclusivamente, em pelos glandulares que são massas castanhas com um odor conspícuo. Na Europa são denominadas de haxixe (*hashish*) e na Índia charas (*churrus*), qualidade esta obtida de várias maneiras. Os agricultores vestem-se com fatos de couro e andam através da plantação quando as plantas fêmeas atingem a maturidade. A resina pega-se ao couro e é depois raspada. Outro método consiste em bater as flores mais altas contra uma parede de concreto lisa e depois recolher o pó e a resina que se pega à parede. (Samuelson, 2004) Têm sido descritas 3 espécies de canábis: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. A tabela II descreve resumidamente as suas diferenças e principais características.

Tabela II– Diferenças morfológicas, químicas e fisiológicas das três espécies de canábis. Adaptado de (A. C. V. Pinto, 2016)

	<i>Cannabis sativa</i>	<i>Cannabis indica</i>	<i>Cannabis ruderalis</i>
Ilustração			
Morfologia	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5 a 2m de altura; • Muito ramificada; • Folhas estreitas, coloração verde e pouca floração. 	<ul style="list-style-type: none"> • Planta pequena e espessa com 0,6-1,5m de altura, • Densamente ramificada e com folhas largas. • Sobreposição dos ramos e coloração verde escura; • Elevada produção de flores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia variável; • Folhas mais pequenas.
Fisiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Período de germinação de 9 a 14 semanas; • Produção moderada de resina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Curto período de germinação (7 a 9 semanas); • Elevada produção de resina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Curto período de germinação; • Baixa produção de resina.
Composição química	<ul style="list-style-type: none"> • Quantidade de THC > CBD; • Os terpenóides são responsáveis pela fragância floral 	<ul style="list-style-type: none"> • Percentagem de canabinóides é variável; • Quantidade de THC é ligeiramente superior ou aproximadamente igual ao CBD; • Os terpenóides conferem um aroma ácido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Com teores de CBD > THC; • Terpenóides que conferem uma fragância floral.
Psicoatividade	Ação estimulante	Ação sedativa	Sem ação psicoativa

3.1.3 Tipos de canábis



Figura 6 - Diferentes aspetos da Cannabis sativa. (EMCDDA, 2018)

Estão disponíveis várias preparações de canábis normalmente conhecidas por diferentes nomes em diferentes países: **1) Bhang**: o tipo mais fraco, consistindo nas folhas secas e as inflorescências de plantas não maduras que são feitas em infusão e bebidas; (Ghodse, 1995; Zuardi, 2006) **2) Marijuana**: folhas secas e inflorescências de plantas não maduras que são fumadas; (Ghodse, 1995) com uma cor castanho-esverdeado e cheiro adocicado; (Stoppard, 2000) **3) Ganja**: um tipo mais forte de preparação, relativamente às anteriores, que consiste em pequenas folhas altas e inflorescências de plantas fêmeas maduras que são fumadas, com uma potência três vezes maior do que a marijuana. (fig. 6) (Ghodse, 1995; Zuardi, 2006). O conteúdo em THC destas três preparações de ervas está entre 1 e 10%; (Ghodse, 1995) **4) Haxixe/charas/resina de canábis**: consiste numa resina pura das inflorescências, folhas das plantas fêmeas e do caule comprimido em blocos, apresenta-se na forma de um bolo pegajoso cuja cor pode variar de quase negro até um pálido castanho dourado (figura 7). Algumas formas de haxixe são duras e quebradiças como o carvão vegetal, enquanto outras são macias como gomas, normalmente, é misturado com tabaco num cigarro podendo ser fumado ou comido, se adicionado aos alimentos. O conteúdo em THC varia entre 8 e 15%; (Ghodse, 1995; Stoppard, 2000; Zuardi, 2006) **5) Canábis líquida/ óleo de haxixe**: obtido sujeitando a resina de canábis à extração com um solvente não aquoso, após a filtração e evaporação é obtido um xarope líquido, espesso com uma coloração que varia do preto ao verde passando pelo castanho. Possui um

cheiro intenso a plantas podres (figura 8), pode ser enrolado em mortalha e fumada, mas geralmente é misturado com tabaco, este pode conter mais de 60% de THC. (Ghodse, 1995; Stoppard, 2000)



Figura 7 - Charas ou resina de cânábis processada manualmente. (Canna media, 2019)



Figura 8 - Óleo de haxixe. (Cannabis_Now, 2019)

Um cigarro de marijuana normalmente contém 300 a 500mg de erva com um conteúdo de 1 a 2% de THC. Mesmo se fumado por um utilizador experiente, apenas 50% do THC disponível é absorvido e assim a dose estimada de THC de um cigarro está na região dos 2.5 a 5 mg, no entanto, a dose pode variar devido ao fato do calor converter alguns compostos inativos em THC e pode também inativar outros canabinóides psicoativos. (Ghodse, 1995)

O conteúdo em THC na cânábis varia imenso e depende tanto de fatores genéticos como da idade da droga, porque o THC é transformado em canabinol quando armazenado, esta transformação levanta dúvidas em relação a genuinidade do canabinol como constituinte da cânábis. A haxixe de boa qualidade contém cerca de 4 a 10% e a marijuana 0,1 a 2.7% de THC. Os principais componentes dos pelos glandulares são o canabidiol e o ácido carboxílico de canabidiol (mais de 15%). Os restantes canabinóides ocorrem em pequenas quantidades. (Samuelson, 2004)

3.1.4 Química da Canábis

No THC, as ligações insaturadas no anel de ciclohexeno estão localizadas entre os carbonos C-9 e C-10 no sistema de numeração do anel dibenzopirano mais comum. (fig. 9) O THC possui 4 estereoisómeros⁴, mas apenas o isómero (-)-trans ocorre naturalmente. O nome sistemático completo para este isómero THC é (-)-(6a*R*,10a*R*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol. Duas outras substâncias relacionadas estão também presentes na canábis, por vezes em grandes quantidades, são o Δ^9 -*tetrahydrocannabinol-2-oic acid* e o Δ^9 -*tetrahydrocannabinol-4-oic acid* (THCA). (Bouquié et al., 2018), (EMCDDA2, 2018)

Durante o fumo, o THCA é parcialmente convertido à THC. O isómero activo Δ^8 -THC, no qual a ligação insaturada no anel ciclohexeno está localizada entre os carbonos C-8 e C-9, é encontrada em muito pequenas quantidades. (EMCDDA2, 2018)

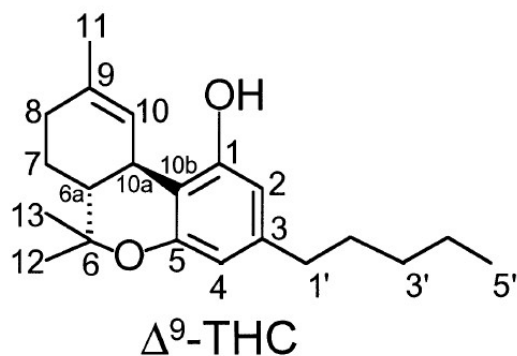


Figura 9 - Estrutura química do principal componente psicoativo (Δ^9 - tetrahydrocannabinol) da Canábis cuja fórmula molecular é $C_{21}H_{30}O_2$ e peso molecular é: 314.4g/mol. (Mechoulam, 2005)

Outras substâncias proximamente relacionadas que ocorrem na canábis incluem o canabidiol e o canabinol, os quais possuem efeitos farmacológicos diferentes do THC. Outros compostos incluem as canabivarinas e os canabicromenos que são todos conhecidos como canabinóides. Os canabinóides ao contrário de muitas substâncias psicoativas, não são bases nitrogenadas. (EMCDDA2, 2018)

⁴ N.T.: moléculas compostas pelos mesmos átomos, contendo a mesma fórmula estrutural; diferem uma da outra unicamente na forma como átomos ou grupos estão orientados no espaço. Podem ser isómeros óticos (enantiómeros e diastereoisómeros) ou geométricos.

3.1.5 Constituintes da Canábis

Os fitocanabinóides e os terpenóides são sintetizados na canábis em células secretórias que se encontram dentro de tricomas glandulares (figs. 10 e 11), que estão altamente concentradas em flores fêmeas não fertilizadas antes da senescência. Foram identificados mais de 100 fitocanabinóides, porém, muitos são artefactos ou produzidos em quantidades mínimas, não permitindo uma investigação mais aprofundada. (Russo, 2011)



Figura 5 - Tricomas glandulares produtores de resinas contendo fitocanabinóides e terpenóides. (Chandra, Lata, ElSohly, Walker, & Potter, 2017)



Figura 6 - Tricoma glandular produtora de resina (esquerda) e tricoma não glandular (direita). (Mechoulam, 2005)

A farmacologia e as aplicações terapêuticas dos fitocannabinóides mais comuns são resumidos de seguida.

3.1.5.1 Fitocannabinóides

3.1.5.1.1 Tetrahydrocannabinol

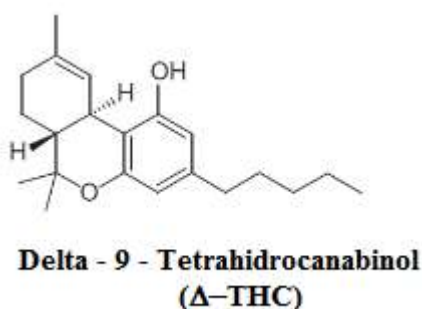


Figura 7 - Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O THC ou delta – 9 – tetrahydrocannabinol (Δ^9 - tetrahydrocannabinol) (fig. 12) é o constituinte mais abundante nas espécies de canábis não modificadas geneticamente e é produzido por via de um alelo co-dominante com o canabidiol (CBD). Interage eficazmente com os dois recetores de canabinóides, CB₁ e CB₂, cujas atividades modulam a dor, a espasticidade, a sedação, o apetite e o humor. (Russo & Marcu, 2017) O THC é também um broncodilatador, antioxidante neuroprotetor, antipruriginosos na icterícia colestática e possui vinte vezes o poder anti-inflamatório da aspirina e duas vezes o poder anti-inflamatório da hidrocortisona. O THC ao estimular os recetores CB₁ pode levar a uma variedade de efeitos, que nos ensaios, em modelos animais, incluem: supressão da atividade locomotora, hipotermia, catalepsia e efeitos anti nociceptivos. A estimulação dos recetores CB₂ está associada com o alívio da dor e atividades anti-inflamatórias. (Russo & Marcu, 2017)

O THC atua em diferentes recetores e canais dependendo da concentração no organismo, na concentração inferior a 1 μ M, o THC ativa os recetores GPR18, GPR55, os recetores nucleares PPAR γ , assim como os canais catiónicos TRPA1 e TRPV2, enquanto melhora a

atividade dos recetores não canabinóides nos neurónios sensoriais mediando a libertação do péptido relacionado ao gene calcitonina e potenciando os canais iónicos ligados à glicina. Por outro lado, nesta mesma concentração, o THC bloqueia ou antagoniza a atividade dos canais catiónicos TRPM8 e do 5HT3A. (Russo & Marcu, 2017)

Numa concentração entre 1 e 10 μM , o THC consegue ativar o recetor nuclear $\text{PPAR}\gamma$ e os canais catiónicos TRPV3 e TRPV4, potenciar a atividade dos β -adrenoreceptores e dependendo das condições experimentais, bloquear ou ativar o GPR55. O THC na mesma concentração demonstrou capacidade, de remover os opiáceos dos recetores μ -opióides, assim como, modular alostericamente os recetores μ e δ -opióides inibindo não só a sua atividade, mas também a atividade dos canais iónicos dependentes de voltagem do tipo T-cálcio (CAV3), dos canais iónicos dependentes de voltagem de potássio Kv1.2, da condutância nos canais iónicos de sódio dependentes de voltagem e da condutância nas junções gap entre as células. (Russo & Marcu, 2017)

Os estudos indicam que o THC interage com uma variedade de enzimas tais como fosfolipases, lisofosfatidilcolina aciltransferase, lipoxigenase, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, Mg^{2+} -ATPase, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C9 e com a atividade da monoamino oxidase. Para além disso a conversão da tirosina à noradrenalina e dopamina é aumentada pelo THC enquanto que, inibe a biossíntese de melatonina induzida pela norepinefrina. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.2 Canabidiol

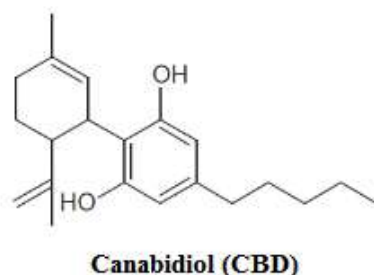


Figura 8 - Estrutura química do CBD. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O canabidiol (CBD) (fig. 13) e o seu precursor, o ácido canabidiólico, são os principais fitocanabinóides que não causam efeitos psicoativos, visto que, demonstraram muito baixa

afinidade para ambos os recetores de canabinóides CB₁ e CB₂ e na presença do THC é capaz de, a reduzidas concentrações, antagonizar o CB₁, agindo como um modulador alostérico negativo nos recetores CB₁. O CBD é um agonista dos recetores TRPV1 e 5-HT1A e capaz de aumentar a sinalização do recetor de adenosina. (Russo & Marcu, 2017) Produz uma grande série de atividades farmacológicas que incluem efeitos anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, antioxidantes e antipsicóticos, que apoiam as suas propriedades de neuroprotecção e o seu papel no tratamento de diversas doenças: epilepsia, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, esclerose múltipla e doença de Alzheimer. É capaz de contrariar os efeitos tóxicos e adversos da canábida, tais como ansiedade, taquicardia, fome e sedação em ratos e humanos, os seus benefícios incluem ainda a redução de efeitos secundários indesejados do THC. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.3 Canabigerol

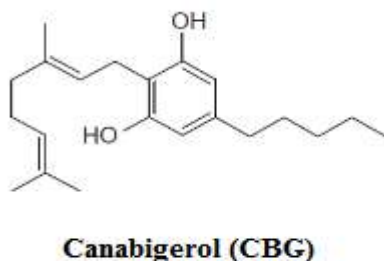


Figura 9 - Estrutura química do Canabigerol. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O canabigerol (CBG) (fig. 14) foi purificado da canábida no mesmo ano que o THC, mas ao contrário do último, não possui efeitos psicotrópicos, tem um efeito agonista parcial, relativamente, fraco em ambos os recetores CB₁ e CB₂. Consegue estimular diversos recetores importantes da dor, inflamação e sensibilidade ao calor. Estimula os recetores TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 e adrenorecetores α_2 e antagoniza os recetores TRPV8. É um potente antagonista dos recetores TRPM8 com possível aplicação no cancro da próstata, hiperatividade do músculo detrusor e na dor da bexiga. Também é capaz de antagonizar a estimulação da serotonina 5-HT1A e recetores CB₁ com grande eficiência. Em vários estudos demonstrou ainda ação antifúngica, e potente ação contra o MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Os estudos demonstram ainda ter propriedades relaxante muscular, efeitos analgésicos,

propriedades antitumorais, efeitos antidepressivos, efeito antihipertensivo suave e inibidor da proliferação de queratinócitos sugerindo utilidade na psoríase. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.4 Ácido Canabidiólico

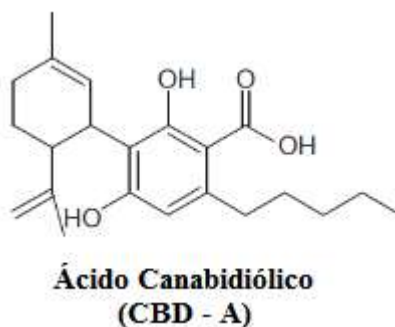


Figura 10 – Estrutura química do Ácido canabidiólico. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

É o precursor natural do Canabidiol (CBD) (fig. 15) e a baixas concentrações tem como alvo os recetores GPR55, TRPA1, TRPV1 e TRPM8, a concentrações elevadas consegue inibir as enzimas de degradação do sistema endocanabinóide. Possui a capacidade de inibir a cicloxigenase 1 (COX-1) e a cicloxigenase 2 (COX-2) e partilha a mesma capacidade do CBD em melhorar a ativação do recetor 5-HT1A, no entanto, não interage tão eficazmente com os recetores CB₁, tanto como agonista, como antagonista. A afinidade para o 5-HT1A é maior do que o CBD e estudos em animais demonstram a existência de propriedades antieméticas. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.5 Canabidivarina

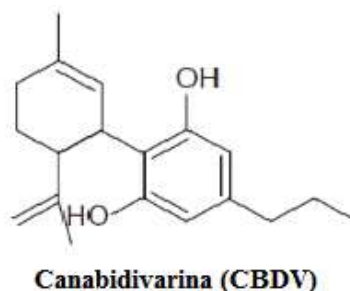


Figura 11 - Estrutura química do CBDV. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

A canabidivarina (CBDV) (fig. 16) é um análogo propílico do CBD com a capacidade de inibir a degradação do sistema endocanabinóide através da modulação da taxa da atividade do diacilglicerol lipase e do *N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase* (NAAA), cujos efeitos conseguem ampliar a sua capacidade de inibir a absorção celular da anandamida. (Russo & Marcu, 2017).

Consegue ativar e bloquear uma diversidade de canais catiónicos dependendo da sua concentração. Se a sua concentração for inferior a 1 μ M, o CBDV interage com os canais TRPA1, TRPM8 e TRPV4, por outro lado, se a sua concentração estiver entre 1 e 10 μ M, interage com os canais TRVP1, TRPV2 e TRPV3, além disso possui ainda potencial no tratamento das náuseas e vômitos e uma forte evidência, no que respeita, às propriedades anticonvulsivantes e no tratamento das crises focais da epilepsia. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.6 Canabinol

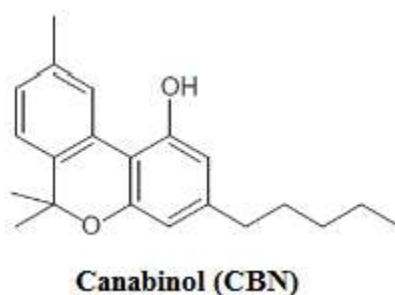


Figura 12 - Estrutura química do CBN. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O canabinol (CBN) (fig. 17) é um produto secundário da oxidação não enzimática do THC e um artefacto encontrado após o armazenamento prolongado, especialmente, a elevadas temperaturas. Foi o primeiro canabinóide a ser identificado e isolado da canábis. Tem demonstrado efeitos sedativos e anticonvulsivantes em estudos com animais e humanos e possui propriedades relacionadas com a atividade anti-inflamatória, antibiótica e anti-MRSA. Uma vez que tem o potencial de inibir a proliferação de queratinócitos, tem sido sugerido a sua utilização na psoríase. Possui ainda efeitos agonistas nos canais catiónicos TRPV2 o que demonstra o seu interesse em aplicações tópicas no tratamento de queimaduras. Consegue inibir

um grande número de enzimas, incluindo a COX, lipoxigenase e enzimas do citocromo P450, estimular a atividade das fosfolipases, o recrutamento de células estaminais mesenquimais quiescentes na medula promovendo a formação óssea e consegue ainda afetar as proteínas resistentes ao cancro da mama. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.7 Tetrahydrocannabivarina



Figura 13 -Estrutura química do THCV. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

A tetrahydrocannabivarina (THCV) (fig. 18) é um análogo propílico do THC, maioritariamente, encontrado em baixas concentrações no material seco da planta. Dependendo da sua concentração consegue atuar tanto como um agonista como antagonista dos recetores de canabinóides CB₁. Produz perda de peso e diminui a gordura corporal e as concentrações de leptina sérica com grande gasto de energia em ratos obesos. Também demonstra marcadas propriedades anticonvulsivantes no cerebelo de roedores e no córtex piriforme. A antagonização dos recetores CB₁ pode suprimir o apetite e os efeitos tóxicos do THC. O mecanismo de ação de antagonismo neutro do THCV parece estar livre dos efeitos adversos associados com os agonistas CB₁ inversos. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.8 Ácido Tetrahydrocannabinólico

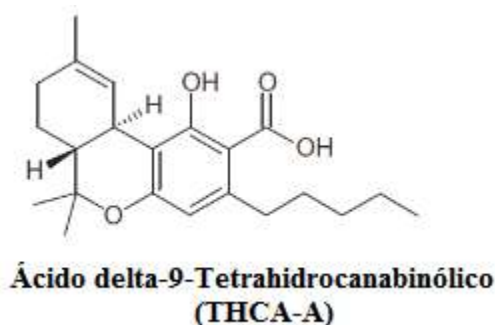


Figura 19 - Estrutura química do THCA-A. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O ácido tetrahydrocannabinólico (THCA-A) (fig. 19) é sintetizado nos tricomas glandulares da planta da canábis e forma o THC quando o composto parental é posteriormente descarboxilado por exposição ao ultravioleta (UV), armazenamento prolongado ou calor. Representa mais de 90% do conteúdo de THC na planta e possui cerca de 70% de taxa de conversão em THC quando fumado. A descarboxilação do THCA a THC é incompleta mesmo a elevadas temperaturas na cromatografia gasosa. O THCA pode ser detetado no soro, na urina e no fluido oral dos consumidores de canábis até 8h após o fumo. Os ácidos canabinóides não produzem qualquer efeito psicotrópico significativo ou documentado. Há registos de que o THCA-A seja um agonista mais fraco dos recetores CB₁ e CB₂ comparativamente ao THC, mas noutros estudos observou-se que a ligação se deu eficazmente aos dois recetores, mostrando até uma grande afinidade para o CB₁. O THCA-A atenuou as náuseas e vómitos em modelos animais através de um mecanismo que requereu a ativação do CB₁, efeito que é reversível com um antagonista dos recetores CB₁. O THCA-A está restrito à periferia com acesso limitado ao SNC através da Barreira Hematoencefálica (BHE), facto que se deve, provavelmente, à presença do ácido carboxílico cujos resíduos polares diminuem a penetração através da *ATP-binding cassette transporters* (transportadores da família ABC). O THCA-A consegue inibir a libertação do fator tumoral de necrose alfa (TNF- α), interagir eficazmente com os canais TRPM8 e estimular ou dessensibilizar um grande número de canais catiónicos TRP. Pensa-se que inibe não só as enzimas responsáveis por degradar os endocanabinóides como também a COX-1 e COX-2, estimulando assim o sistema endocanabinóide pelo aumento dos níveis de canabinóides endógenos. O THCA-A reduz a viabilidade celular de várias linhagens celulares tumorais quando administrado *in vitro*, pelo que, possui, em suma, atividades

imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antineoplásicas e neuroprotetivas. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.1.9 Canabicromene

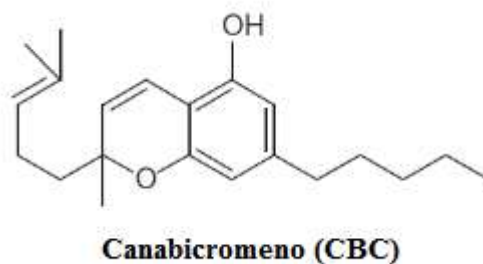


Figura 20 - Estrutura química do CBC. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

O canabicromene (CBC) (fig. 20) foi isolado a partir de dois métodos diferentes: **1)** a partir do haxixe, utilizando um método de extração por hexano ou florissil e **2)** através de um método de percolação do benzeno do cânhamo. Interage, com canais catiónicos TRP que inibem a inativação endocanabinóide e estimulam os recetores CB₂, mas não possui atividade significativa nos recetores CB₁. Os canais TRP e o sistema endocanabinóide estão envolvidos na inflamação e possuem uma função na dor, nos ratos, o CBC consegue aliviar a dor, potenciar os efeitos analgésicos do THC, melhorar a inflamação do cólon e o edema da pata dos ratos pela inibição da atividade do monoacilglicerol lipase (MAGL) e dos macrófagos. Mais evidências para o papel do CBC na inflamação incluem a capacidade de interagir com canais catiónicos TRPV4 e TRPV3 e de dessensibilizar os canais catiónicos TRPV2 e TRPV4. O CBC consegue causar fortes efeitos anti-inflamatórios em modelos animais de edema através de mecanismos de recetores não canabinóides. Tem sido demonstrado que o CBC interage significativamente com canais catiónicos TRP incluindo o TRPA1, TRPV1-4 e TRPV8. (Russo & Marcu, 2017)

3.1.5.2 Terpenóides

Na superfície das inflorescências femininas da canábis encontram-se os tricomas glandulares que produzem e acumulam resinas ricas em terpenóides e que formam o óleo essencial da planta. Os terpenóides englobam os monoterpenos (tabela III) e os sesquiterpenos (tabela 4) e definem as propriedades organolépticas da planta para além de oferecerem proteção contra a predação e a atração de polinizadores. O seu mecanismo de ação centra-se no SNC, onde se ligam aos canais iónicos, aos neurotransmissores, recetores de dor, etc. (Russo & Marcu, 2017) Também influenciam as qualidades medicinais de diferentes variedades e estirpes de canábis. (Booth, Page, & Bohlmann, 2017)

Os fitocanabinóides e os terpenóides originam-se a partir de um único precursor comum, o geranyl pirofosfato, por via da deoxixilulose na canábis. Após ligação com o ácido olivetólico ou ácido divarínico são produzidos os ácidos pentilo ou propilo canabinóides, por sua vez, estas formas ácidas dos fitocanabinóides são, maioritariamente, descarboxilados através do calor produzindo os fitocanabinóides neutros mais conhecidos. Alternativamente, o geranyl pirofosfato pode formar o limoneno e outros monoterpenóides nas células secretoras dos plastos ou ligar-se ao isopentenil pirofosfato no citoplasma para formar o farnesil pirofosfato, que é o composto que vai dar origem aos sesquiterpenóides. (figuras 21 e 22) (Russo, 2011)

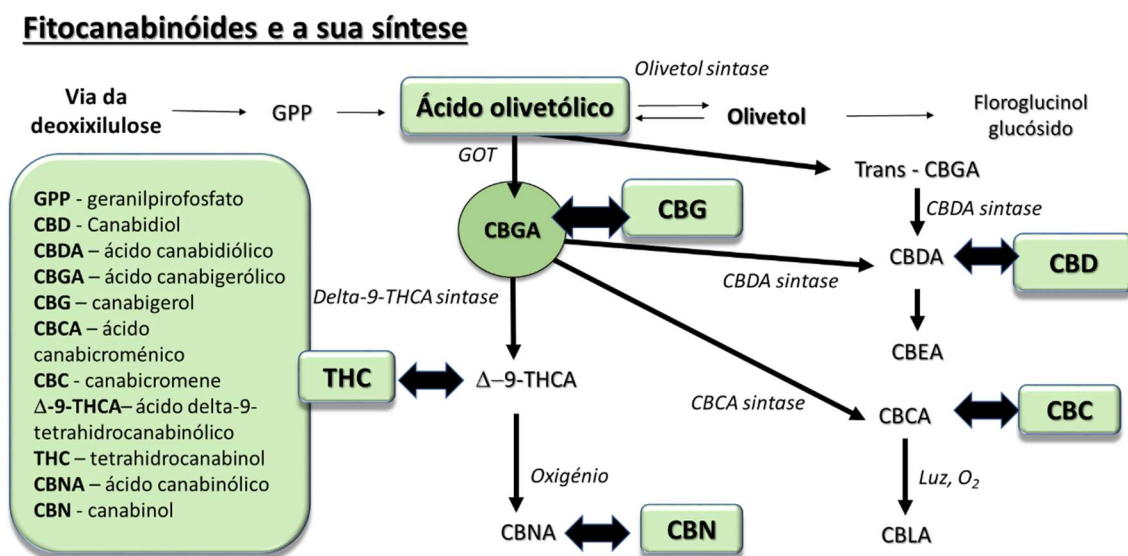


Figura 21 - Biossíntese dos fitocanabinóides por via da deoxixilulose. Adaptado de (Thomas & ElSohly, 2016)

Terpenóides e a sua síntese

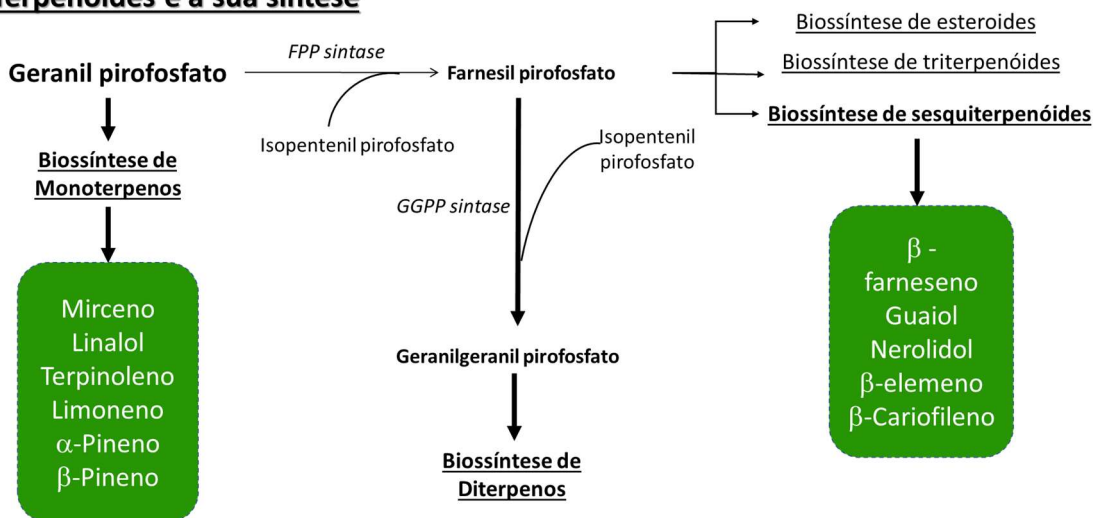
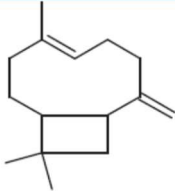
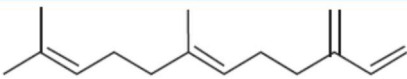
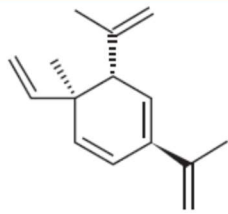
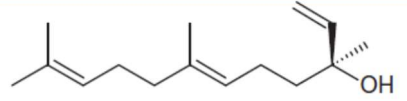
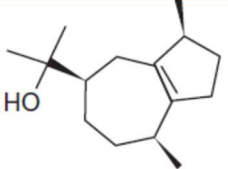


Figura 22 -Biossíntese dos terpenos a partir do geranyl pirofosfato e farnesil pirofosfato. Adaptado de (Thomas & ElSohly, 2016)

Tabela III - - Estruturas químicas de alguns monoterpenos encontrados na Canábis. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

Nome do Monoterpeno	Estrutura química	Nome do monoterpeno	Estrutura química
α - pineno		Mirceno	
β - pineno		Terpinoleno	
D-limoneno		D-linalol	

Tabela IV - Estruturas químicas de alguns sesquiterpenos encontrados na Canábis. Adaptado de (Russo & Marcu, 2017)

Nome do Sesquiterpeno	Estrutura química	Nome do Sesquiterpeno	Estrutura química
β- cariofileno		β - farneseno	
β - elemeno		Nerolidol	
Guaiol			

3.1.6 Farmacologia da Canábis

A farmacologia da canábis é complexa devido a presença de uma extensa série de canabinóides. Nos animais, o metabolismo do THC foi estudado em grande detalhe e foram isolados oitenta metabolitos, sendo que trinta destes foram descobertos no homem. (Samuelson, 2004) Nos humanos, após a inalação, o THC é logo absorvido através de uma grande área de superfície dos pulmões e rapidamente alcança elevadas concentrações plasmáticas (10 a 30 minutos) sendo que, aproximadamente, 90% do THC presente no sangue circula no plasma e o resto nas hemácias. (Ghodse, 1995)

Após a inalação, o THC é detetado no plasma humano dentro de segundos após o primeiro *puff* (vaporização nas narinas) e o pico da concentração é alcançado dentro de três a dez minutos, no entanto, esta biodisponibilidade varia de acordo com a profundidade da inalação, a duração do *puff* e a respiração. Se aproximadamente 30% do THC for destruído por pirólise, então a biodisponibilidade sistêmica para o THC será de 23 a 27% para utilizadores frequentes e 10 a 14% para utilizadores ocasionais. (Sharma, Murthy, & Bharath, 2012) O efeito começa a dissipar-se dentro de duas a três horas após a inalação. Quando administrado oralmente (fig.

23) os efeitos fisiológicos iniciam-se após trinta a noventa minutos, atingindo um pico após duas a três horas e podem durar por quatro a doze horas dependendo da dose e do efeito específico. (Gerich, Isfort, Brimhall, & Siegel, 2014) Após administração oral, as concentrações circulantes de THC são mais baixas e sujeitas a uma maior variabilidade que aquelas encontradas pela administração por inalação. A concentração máxima (C_{max}) varia de 4 a 11 ng/ml e o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) é alcançada um a cinco horas após ingestão de 20mg de THC. A biodisponibilidade de THC medida entre 4 a 20% demonstra que a variabilidade depende de diversos parâmetros tais como velocidade de absorção, pH gástrico, mas também da forma galénica do THC, já que a solubilização do THC num veículo oleoso, tal como o óleo de cânabis, melhora a sua biodisponibilidade. (Bouqui, 2018)

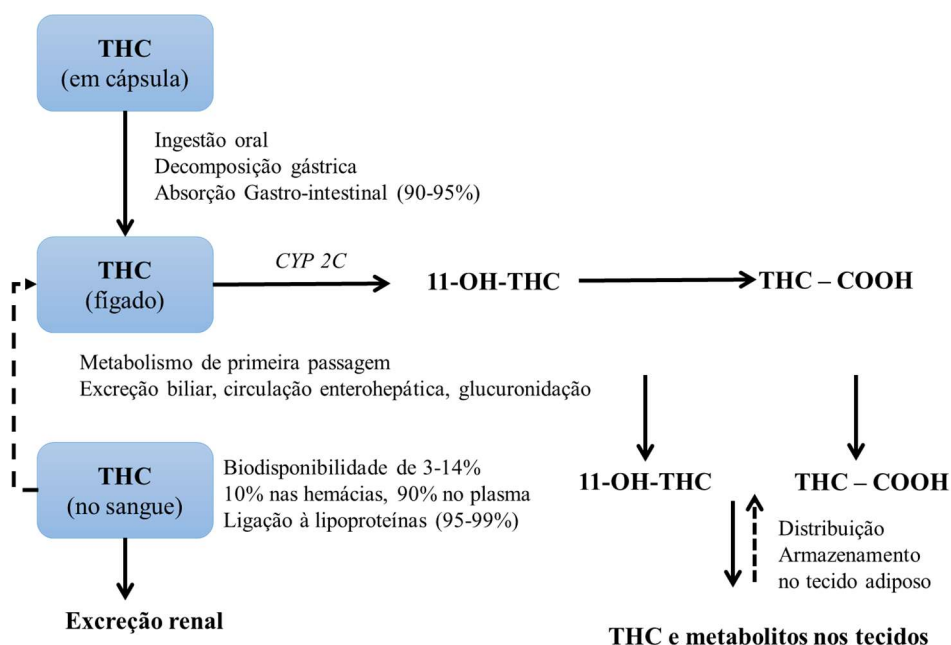


Figura 23 - Esquema exemplificando a farmacocinética do THC após administração oral. Adaptado de (Nadulski, 2005)

Cerca de 50% do THC é inalado pelo fumo, sendo absorvido através dos pulmões e entrando rapidamente na corrente sanguínea, alcançando o cérebro em alguns minutos. Os efeitos são perceptíveis em segundos e totalmente aparentes em minutos. A biodisponibilidade após ingestão oral é menor; as concentrações plasmáticas alcançadas são 25 a 30% das obtidas pelo fumo da mesma dose devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. (Ashton, 2001) O início do efeito é retardado (0.5+/-2 horas), mas a duração é prolongada devido a lenta absorção contínua do intestino. Uma vez absorvido, o THC e outros canabinóides são

rapidamente distribuídos a todos os tecidos a taxas dependentes do fluxo sanguíneo. Devido a serem, extremamente, lipossolúveis, os canabinóides acumulam-se nos tecidos adiposos, alcançando concentrações máximas em quatro a cinco dias. São depois, lentamente, libertados para outros compartimentos do corpo incluindo o cérebro. Devido ao sequestro na gordura, o tempo de meia vida de eliminação do THC do tecido é de cerca de sete dias e a eliminação completa de uma única dose pode levar mais de trinta dias. Com doses repetidas, elevados níveis de canabinóides podem se acumular no corpo e continuar a alcançar o cérebro. No cérebro, o THC e outros canabinóides são distribuídos diferencialmente. Elevadas concentrações alcançam as áreas neo-corticais, límbicas, motoras e sensoriais. (Ashton, 2001)

Após absorção, o THC distribui-se rapidamente pelos tecidos adiposos e pelos órgãos altamente vascularizados (exemplo: pulmões, rins, coração, cérebro e fígado), com equilíbrio subsequente nos tecidos menos vascularizados, resultando num rápido decréscimo na concentração plasmática (fig. 24). A distribuição é afetada pelo tamanho, composição corporal e por doenças concomitantes que influenciam a permeabilidade das barreiras sangue-tecido. A forte fixação nos tecidos é responsável pelo rápido decréscimo nas concentrações plasmáticas. Os canabinóides podem acumular-se nos tecidos adiposos com o uso crónico dos mesmos e a libertação e redistribuição subsequente pode resultar na persistência da atividade do canabinóide por várias semanas após a administração. Devido a sua elevada natureza lipofílica, os canabinóides podem ser detetados nas biópsias do tecido adiposo quatro semanas após o último uso da canábis. (Bouquié et al., 2018; Lucas, Galettis, & Schneider, 2018)

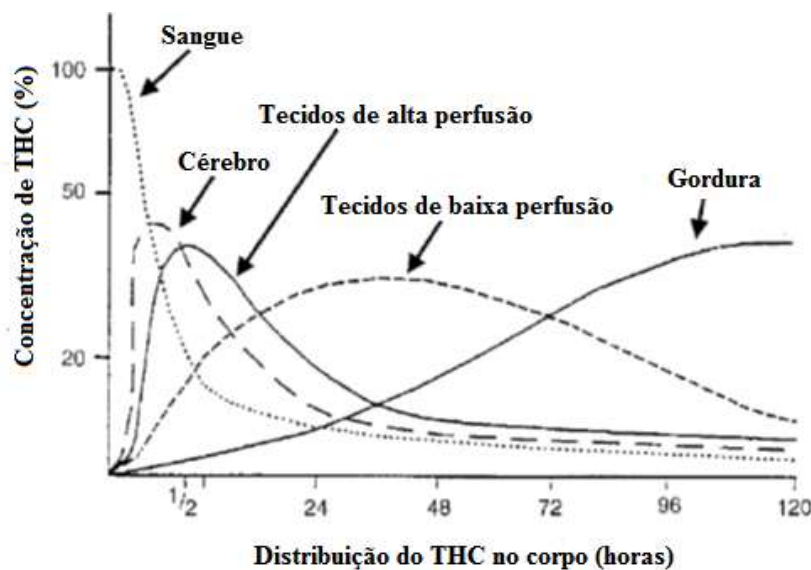


Figura 24 - Distribuição do THC no corpo após uma única administração no plasma e nos tecidos corporais. Uma fase rápida (em minutos) indica uma reabsorção rápida do fármaco pelos tecidos adiposos. Uma fase lenta (em dias) demonstra uma liberação de THC por estes tecidos. Adaptado de (Ashton, 2001)

O metabolismo do THC é, predominantemente, hepático ocorrendo, lentamente, por hidroxilação microsomal e por oxidação catalisada por enzimas do complexo citocromo P450 (CYP 450) isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e as uridino 5'-difosfato (UDP) – glicuroniltransferases (UGT): 1A7, 1A8, 1A9 e 2B7. A hidroxilação do THC forma o composto psicoativo 11-hidroxi- Δ^9 -THC (ou 11-OH-THC) que é, possivelmente, mais potente que o THC e constitui o principal conjugado glucoronico nas fezes e o 8 β -hidroxi- Δ^9 -THC. A oxidação do 11-OH-THC forma o composto inativo 11-nor-9-carboxi-delta-9-THC (11-COOH-THC), que é a forma carboxilada, e que constitui o principal conjugado glucoronico na urina. São também formadas duas substâncias inativas, o 8 α -hidroxi- Δ^9 -THC e o 8 α ,11-dihidroxi- Δ^9 -THC e outros metabolitos em menores concentrações, com efeitos psicoativos desconhecidos ou relativamente pequenos. O 11-COOH-THC possui uma meia vida urinária de aproximadamente 30h, após sete dias e de 44h-60h após 12 dias de monitorização. (Ghodse, 1995; Sharma et al., 2012)

O metabolismo ocorre também nos tecidos extra-hepáticos que expressam o CYP450, incluindo o intestino delgado e cérebro. O THC lipofílico é capaz de atravessar a placenta e é excretado no leite materno, aumentando a preocupação pela sua toxicidade no cérebro em

desenvolvimento. O tempo de meia vida de eliminação do THC é variável, podendo ser rápido (aproximadamente seis minutos) ou mais longo (22 horas), este último é influenciado pelo equilíbrio entre o sangue e os tecidos adiposos. Consumidores crônicos possuem uma meia-vida de eliminação maior devido à lenta redistribuição a partir dos compartimentos mais profundos tais como os tecidos adiposos. Pensa-se que 65% dos metabolitos do THC sejam excretados através do ducto biliar e 20% através dos rins. (Ashton, 2001; Bouquié et al., 2018; Lucas et al., 2018)

O CBD também é metabolizado hepaticamente, maioritariamente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e adicionalmente, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. Após hidroxilação a 7-hidroxi-CBD (7-OH-CBD), existe uma metabolização hepática adicional e uma subsequente excreção fecal e urinária dos metabolitos. (Lucas et al., 2018)

3.1.7 Modos de Administração

A canábis pode ser administrada no organismo de três maneiras distintas. O modo mais comum e, aparentemente, eficiente de administrar canábis é fumando-a, cerca de 20% de conteúdo em THC de um cigarro de canábis é absorvido. (Samuelson, 2004) A maior parte dos consumidores fuma a canábis pura ou misturada com tabaco num cigarro enrolado. O fumo é inalado mais profundamente e travado durante mais tempo do que com um cigarro normal. Como não têm filtro para reter o alcatrão é possível que, quem não esteja habituado, tenha um ataque de tosse. Algumas pessoas fumam canábis num cachimbo que arrefece o fumo antes de ser inalado. Fumar uma variedade mais forte de canábis num cachimbo pode, contudo, aumentar o efeito, provocando alucinações e enfraquecimento da capacidade crítica. (Stoppard, 2000)

A administração oral é pouco eficiente e a biodisponibilidade mais variável do que a da substância fumada. Quando a canábis é consumida por via oral, a ação é mais lenta sendo necessária uma dose maior para se obterem os mesmos efeitos que, depois duram mais tempo, quando comparados com a mesma dose na forma de fumo. Devido a sua lipossolubilidade, o THC e os seus metabolitos permanecem por longos períodos no tecido adiposo, nalguns países existe a prática de adicionar canábis a alimentos como bolachas ou bolos, contudo esta não é uma prática utilizada em Portugal. (Stoppard, 2000)

A canábis também pode ser injetada, sendo que cinco dias após uma simples injeção de THC, 20% permanece armazenada e 20% dos seus metabolitos permanecem no sangue. A eliminação completa de uma única dose pode demorar 30 dias. Dada esta lenta taxa de eliminação é muito provável que administrações repetidas possam levar a acumulação de THC e os seus metabolitos no organismo. (Ghodse, 1995)

3.1.8 Chemovars

Os *chemovars* ou quimiótipos são definidos como variedades químicas que salientam os atributos bioquímicos únicos de uma planta de canábis específica, da mesma maneira que o conceito de estirpes é aplicado no ramo da microbiologia para diferenciar atributos únicos e específicos nas bactérias e os vírus. A canábis tem sido frequentemente categorizada segundo estes quimiótipos baseados no seu conteúdo em canabinóides ou no seu rácio CBD/THC. A tabela V resume os diferentes tipos de quimiótipos e as suas características. O quimiótipo I possui uma predominância de THC e é a oferta prevalente no mercado medicinal e recreativo. (Lewis et al., 2018) o seu rácio CBD/THC é inferior a 0.5 (Elzinga, Fishedick, Podkolinski, & Jc, 2015) e os seus alelos são representados como B_T/B_T (Aizpurua-Olaizola et al., 2016).

Tabela V – Resumo dos vários tipos de quimiótipos das plantas de canábis.

Quimiotipo	Definição	CBD/THC	Alelos
I	Predominância de THC; Prevalente no mercado	<0.5	BT/BT
II	Predominância semelhante de CBD e THC	0.5 – 3.0	BD/BT
III	Predominância de CBD	>3.0	BD/BD
IV	Canabinóide principal: CBGA; presença de canabinóides secundários	-	-
V	Predominância de CBGA; ausência de canabinóides secundários	-	B0/B0

O quimiótipo II contém tanto o CBD como o THC (Lewis et al., 2018) num rácio intermédio de CBD/THC de 0.5 a 3.0 (Elzinga et al., 2015) e alelos B_D/B_T (Aizpurua-Olaizola et al., 2016). O quimiótipo III possui uma predominância de CBD (Lewis et al., 2018), num rácio superior a 3.0 (Elzinga et al., 2015) e alelos B_D/B_D. Foram definidos outros dois quimiótipos, em que o quimiótipo IV são plantas tipo fibrosas que contêm ácido canabigerólico (CBGA) como canabinóide principal e o quimiótipo V em que as plantas são, igualmente, do tipo fibroso e que não contêm quase nenhum canabinóide. Alelos não funcionais denominados

B₀ também podem existir neste locus. Estes alelos são incapazes de converter o CBGA, por isso estas plantas são predominantes no CBGA (quimiótipo V). (Aizpurua-Olaizola et al., 2016).

Estudos que referem que é a taxa de terpenóides que promove a diferença entre os quimiótipos e não a taxa de canabinóides. (Lewis et al., 2018) Outros estudos demonstram que é possível cultivar a canábis com níveis de terpenos e canabinóides reprodutíveis ao longo de diferentes lotes desde que, as condições ambientais e genéticas sejam padronizadas. Alterações no tempo de ciclo de crescimento, estresse da planta e diferentes genótipos podem causar diferenças consideráveis no perfil químico. (Elzinga et al., 2015) É possível prever as concentrações e os rácios dos canabinóides para as diferentes estirpes, mas os perfis de terpenos são, normalmente, desconhecidos ou imprevisíveis. Para selecionar e melhorar as estirpes de canábis com perfis de terpeno desejáveis é necessário identificar os genes responsáveis pela biossíntese dos terpenos que, pode ser conseguido pelo aproveitamento do recurso ao genoma e ao transcriptoma das plantas de canábis disponíveis. No estudo de Booth analisou-se o transcriptoma de tricomas da canábis da variedade *Finola* tendo sido revelado as sequências de todos os estágios da biossíntese dos terpenos. Foram identificados nove sintases dos terpenos da canábis (CsTPS) e as subfamílias TPS-a e TPS-b o que pode oferecer oportunidades para a seleção e melhoria dos perfis de terpenos de interesse em diferentes estirpes e variedades de canábis. (Booth et al., 2017)

3.1.9 Efeito Entourage

Tem sido demonstrado em estudos a capacidade do CBD de influenciar os efeitos psicoativos do THC e pensa-se que a interação dinâmica entre os fitocanabinóides e constituintes secundários como os terpenóides possa dar origem a resultados sinérgicos ou complementares contribuindo para os efeitos terapêuticos únicos da canábis. Este conceito designa-se por efeito *entourage*. (Elzinga et al., 2015) Inicialmente proposto por Raphael Mechoulam quando este observou num estudo que a presença de ésteres de ácidos gordos gliceróis em conjunto com o 2-AG, ajudava a reduzir a taxa de hidrólise do último, melhorando a sua atividade. (Bonn-miller et al., 2018) Mais tarde, outros investigadores utilizaram o conceito para ressaltar a contribuição de outros componentes canabinóides e não canabinóides para a atividade das preparações contendo canábis, na medida em que, a atividade do componente químico e botânico secundário complementa o componente principal, diminuindo

o perfil de efeitos adversos ou contribuindo para uma eficácia ou estabilidade da preparação. (Lewis et al., 2018)

Um estudo exemplificou este efeito *entourage* demonstrando que dois ou três extratos de cânabis administrados em diversas espécies, incluindo humanos, produzia efeitos duas a quatro vezes superiores que os observados quando o THC puro era administrado nas mesmas doses contidas nos extratos. Por outro lado, o efeito *entourage* possui a limitação de se desconhecer que compostos promovem o efeito e quais os impactos na farmacodinâmica. (Bonn-miller et al., 2018) O efeito *entourage* entre os terpenos e canabinóides também contribui para as diferentes propriedades farmacêuticas dos diferentes quimiótipos de cânabis, uma vez que os terpenos podem contribuir com efeitos ansiolíticos, antibacterianos, anti-inflamatórios e sedativos. (Booth et al., 2017) Estudos demonstraram que, a adição de limoneno a THC melhora a experiência de euforismo enquanto, a adição do mirceno origina uma sensação de melancolia. Em termos de efeitos adversos, os ensaios clínicos favorecem o uso dos extratos em vez do uso do THC isoladamente. (Russo & Marcu, 2017) O CBD ao agir em sinergia com o THC vai atuar como ansiolítico, antipsicótico e bloquear a taquicardia e os efeitos psicoativos induzidos pelo THC, além disso, inibe a excitotoxicidade promovida pelo glutamato e serve como antioxidante, anti-inflamatório e agente imunomodulador. O CBD e outros fitocannabinóides e terpenóides atuam em sinergia com o THC através de potenciação farmacológica, melhoria dos efeitos adversos e modulação metabólica e farmacocinética. A presença de CBD no extrato permite uma diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que alcançam uma melhoria de 30% na dor tumoral resistente aos opióides em comparação com os que tomam placebo ou extratos ricos em THC e onde o CBD está ausente. (Lewis et al., 2018)

Têm sido propostos 4 mecanismos de sinergia: 1) efeitos multi-alvos; 2) efeitos farmacocinéticos tais como solubilidade ou biodisponibilidade melhorada; 3) interações que afetam a resistência bacteriana e 4) modulação de efeitos adversos. (Russo, 2011) Existem diversas aplicações promissoras baseados no uso combinado dos canabinóides e dos terpenos, tais como nas novas terapias do acne em que se utilizam os canabinóides com os monoterpenos: limoneno, linalol, pineno; novos agentes antissépticos com CBG e pineno; tratamento do distúrbio de ansiedade social utilizando o CBD com limoneno e linalol e o tratamento de distúrbios do sono pela adição de cariofileno, linalol e mirceno ao extrato CBD/THC (1:1). (Aizpurua-Olaizola et al., 2016)

Embora as farmacologias dos extratos das preparações de canábis sejam obviamente mais complexas de estudar, esta terapêutica pode, teoricamente, possuir potencial para produzir melhores respostas terapêuticas que os canabinóides puros, visto que, nos estudos, tanto em culturas de células como nos animais modelo, para o cancro da mama a preparação de canábis rica em THC mostrou ser mais eficaz na resposta antitumoral, do que o THC puro. Além disso, os resultados sugerem que alvos moleculares adicionais ou diferentes e mecanismos de ação são ativados quando a preparação de canábis é utilizada em comparação com o THC puro, apoiando a ideia que a sua potencia aumentada pode ser devido a uma resposta em múltiplos alvos terapêuticos. (Blasco-benito et al., 2018)

Em contrapartida este conceito de sinergia ainda é uma matéria controversa e continua a provocar ceticismo, são necessários ensaios clínicos duplo-cego e randomizados ou estudos fisiológicos de diagnóstico por imagem que demonstrem diferenças metabólicas ou psicométricas na atividade cerebral quando os canabinóides e terpenóides se apresentem isoladamente ou em conjunto. (Lewis et al., 2018)

3.2 O Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide (SEC), presente nos vertebrados, é um sistema de sinalização lipídico envolvido num grande número de processos fisiológicos e patológicos tais como o metabolismo da energia e inflamação. Consiste num conjunto de estruturas que incluem os endocanabinóides (exemplificados pela anandamida e o 2-araquidonoilglicerol) e enzimas biossintéticas e hidrolíticas envolvidas no metabolismo destes endocanabinóides, formando-os, degradando-os ou transformando-os por recetores canabinóides. Um componente, que ainda carece de aprovação, é a existência de transportadores de endocanabinóides que possam permitir o movimento dos mesmos através da membrana plasmática. Este sistema está amplamente disperso nos tecidos humanos e participa em inúmeros processos fisiológicos. (Agarwal, du Plessis, & Syriac, 2015; Lu & Anderson, 2017)

3.2.1 Endocanabinóides

Os efeitos farmacológicos primários dos canabinóides são atribuíveis a sua interação com os recetores canabinóides no SNC e na periferia. Foi a identificação da presença dos recetores de canabinóides tipo 1 e 2 (CB₁/CB₂) no cérebro que iniciou a investigação e a descoberta dos canabinóides endógenos que são ligandos para estes recetores. (Reddy & Golub, 2016)

Endocanabinóides são moléculas lipídicas bioativas de sinalização retrógrada, produzidos naturalmente pelo organismo e que ativam os recetores de canabinóides. Até à data, foram caracterizados quatro endocanabinóides: o 2-araquidonoilglicerol (2-AG); o N-araquidonoiletanolamina (também conhecido por anandamida, AEA); a virodamina e o éter de araquidonoilglicerol. O 2-AG e o AEA são os mais estudados e caracterizados, considerados como os principais endocanabinóides no organismo (Fig. 25) (Agarwal et al., 2015; Lu & Anderson, 2017; Piper et al., 2017)

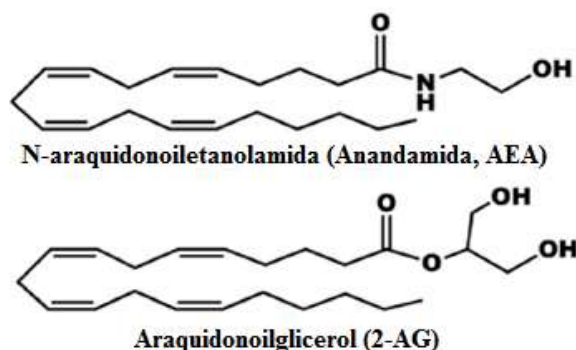


Figura 25 - Estruturas químicas dos endocanabinóides 2-AG e AEA. Adaptado de (N. M. Kogan & Mechoulam, 2006)

Os endocanabinóides são produzidos a partir de precursores dos fosfolípidos das membranas através da ativação de fosfolipases específicas e apenas libertados quando necessários, não havendo armazenamento intracelular e a sua biodisponibilidade extracelular está sujeita a um transportador denominado de EMT (*Endocannabinoid Membrane Transporter*). Podem ser sintetizados e inativados de forma independente e atuam promiscuamente, não agindo apenas nos recetores endocanabinóides, permitindo desta maneira um elevado grau de flexibilidade nas suas ações. (Agarwal et al., 2015)

A função dos endocanabinóides é modulada por processos fisiopatológicos, em que o aumento dos seus níveis representa uma resposta adaptativa para restaurar a homeostase em desequilíbrio sob condições patológicas agudas. Deste modo, possuem um papel significativo nas células cerebrais e nos neurónios periféricos servindo como mediadores autócrinos e parácrinos e em processos de controlo tais como imunomodulação, dor periférica, tónus vascular, pressão intraocular entre outros. (Bogdanović, Mrdjanović, & Borišev, 2017)

Anandamida (AEA)

Inicialmente descoberta no cérebro do porco, e posteriormente, detetada noutros tecidos de outros animais nomeadamente: 1) cérebro de bovinos e do rato, 2) baço humano e do rato, 3) pele do rato, 4) testículos do rato e 5) coração humano. A anandamida é derivada da palavra sânscrita “*anand*” que significa felicidade com o sufixo “amida”. Está relacionada com o CBD e partilha alguns dos mesmos alvos moleculares. (Reddy & Golub, 2016) É libertada através da clivagem do fosfolípido precursor catalisada pela fosfolipase D, atua como um agonista parcial nos recetores de canabinóides, sendo mais seletivo para o recetor CB₁, contudo, liga-se também ao TRPV1. Após absorção celular pela EMT, o AEA é metabolizado a etanolamina e ácido araquidónico (AA) pela amida hidrolase dos ácidos gordos (FAAH: *Fat acid amide hidrolase*) que está ligada à membrana. (Agarwal et al., 2015)

2-araquidonoilglicerol (2-AG)

O 2-AG pertence à família dos monoacilgliceróis (MAG) dos endocanabinóides, atua como um agonista potente para ambos os recetores CB₁ e CB₂, no entanto, não atua no recetor TRPV1. Várias vias biosintéticas são responsáveis pela produção de 2-AG, entre elas, a via dependente ou independente da fosfolipase C. O transporte de 2-AG através da membrana celular também pode ser mediada pela EMT. Uma vez dentro da célula, o 2-AG é um substrato para a monoacilglicerol lípase citosólica (MAGL) e é degradado principalmente em glicerol e AA. (Agarwal et al., 2015)

A anandamida e o 2-AG têm sido identificados junto dos neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos envolvidos na regulação da excitabilidade e na suscetibilidade às crises epiléticas, o que pode explicar algumas das propriedades anticonvulsivantes destas moléculas. (Reddy & Golub, 2016)

3.2.2 Recetores de endocanabinóides

Os endocanabinóides ativam dois tipos de recetores de canabinóides que pertencem à família rodopsina de recetores acoplados à proteína G (GPCRs), o recetor canabinóide tipo I (recetor CB₁) e o recetor canabinóide tipo II (recetor CB₂). O AEA e o 2-AG ligam-se aos locais extracelulares destas GPCRs e a estimulação destes recetores pode levar tanto à inibição da adenil ciclase e diminuição dos níveis de cAMP como à inibição de certos canais de cálcio, reduzindo assim o influxo de cálcio. Ao contrário da maioria dos GPCRs, os recetores canabinóides possuem mais do que um ligando endógeno. (Agarwal et al., 2015)

O recetor CB₁ está localizado no SNC em estruturas responsáveis pela dor (córtex cerebral); movimento (globo pálido, cerebelo, putamen/zona caudada); recompensa (substância negra) e memória (hipocampo), está também localizado nos terminais sensoriais nos neurónios espinhais e vagais; na gordura, fígado, pâncreas e músculo-esquelético (Goyal, Singla, Gupta, & May, 2017; Piper et al., 2017) e possui pouca expressão no tronco encefálico. (Agarwal et al., 2015) O recetor CB₁ é expresso pré-sinápticamente em ambos os interneurões glutamatérgicos e GABAérgicos ao longo do SNC assim como na periferia. É responsável pelos efeitos psicoativos associados com o THC, e a sua estimulação tem também um papel na regulação das respostas ao estresse, dor, lipogénese e regulação de energia. (Reddy & Golub, 2016)

O recetor CB₂ está principalmente distribuído nas células (ex: monócitos, linfócitos T e B e nos macrófagos) e nos tecidos periféricos do sistema imunitário (exemplo: no baço, nas amígdalas, no trato gastrointestinal) onde é responsável por mediar a libertação de citocinas; no cérebro é também expresso, embora não tão densamente como o recetor CB₁. O recetor CB₂ é encontrado maioritariamente na microglia e não nos neurónios, ao contrário do recetor CB₁. Ambos os recetores CB₁ e CB₂ atuam no sistema imunitário e podem regular alvos imunitários diferentes ou opostos. (Goyal et al., 2017; Piper et al., 2017; Reddy & Golub, 2016) Nos espermatozóides, estes recetores estão presentes na região pós-acrossómica, zona intermédia e na cauda e são também encontrados nas células de Sertoli. (Agarwal et al., 2015) Os recetores CB₁ e CB₂ possuem sequências de aminoácidos proximamente relacionadas, dos quais 44% são homólogos. Possuem sete domínios transmembranares que são aproximadamente 70%

semelhantes e estão associados com as proteínas G, ligando-as às cascatas de sinalização dentro da célula. (R. J. Miller & Miller, 2017; Reddy & Golub, 2016) A complexidade do sistema endocanabinóide através do SNC e da periferia pode oferecer vários alvos para modular a sinalização endocanabinóide. (Reddy & Golub, 2016)

3.2.3 Biossíntese de endocanabinóides

A síntese de anandamida é um processo de 2 etapas. Numa primeira fase há a formação de N-araquidonoil-fosfatidil-etanolamina (NArPE), precursor da anandamida, através da N-acilação da fosfatidiletanolamina, ou seja, ocorre uma transferência do ácido araquidónico da posição SN-1 da fosfatidilcolina para o grupo da etanolamina da fosfatidiletanolamina. Esta reação é catalisada pela enzima trans-acilase (ou N-acil-transferase - NAT), que nos neurónios corticais do rato é regulada pelo Ca^{2+} e cAMP. Numa segunda fase, forma-se a anandamida, a partir da hidrólise enzimática do precursor fosfolipídico NArPE. A clivagem do NArPE é realizada pela enzima NAPE-PLD (N-acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipase D seletiva). (Lu & Anderson, 2017; Matias & Di Marzo, 2006) A síntese e degradação da anandamida e do 2-AG encontram-se ilustrados através de um esquema simplificado na figura 26 e de um esquema mais complexo na figura 27.

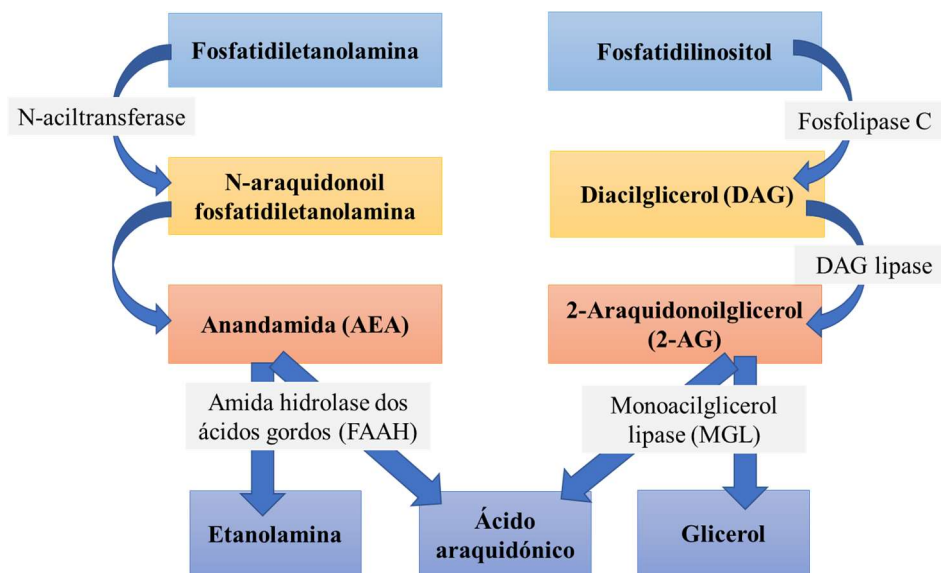


Figura 26 - Síntese e degradação da Anandamida e do 2-AG. Adaptado de (Lu & Anderson, 2017)

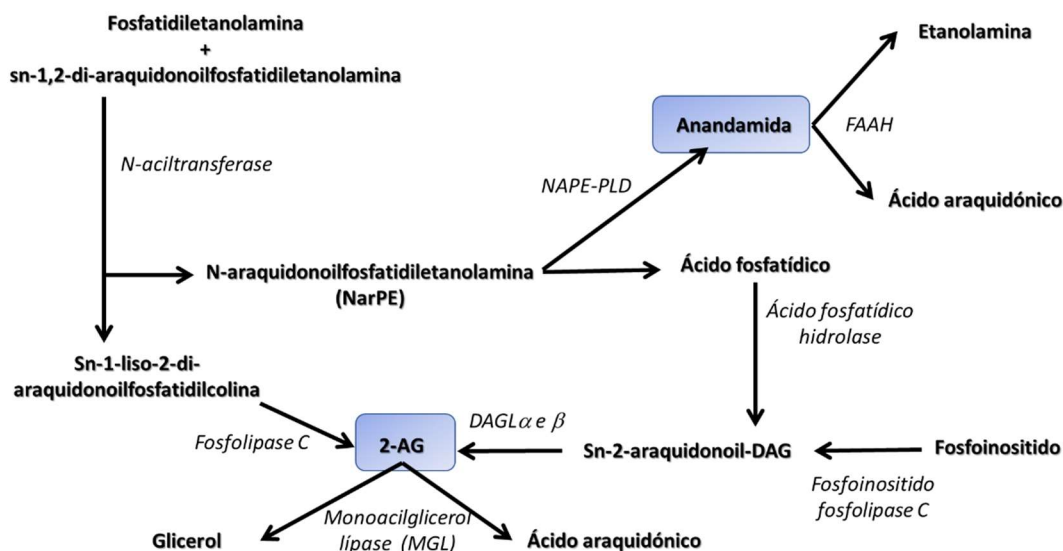


Figura 27 - Biossíntese da anandamida e do 2-AG num esquema mais complexo envolvendo estruturas químicas. Adaptado de (Matias & Di Marzo, 2006)

A biossíntese de 2-AG pode seguir três diferentes vias sempre realizada em dois passos:

1. No primeiro passo ocorre a formação de sn-2-araquidonoil-DAG (um sn-2-araquidonato que contém diacilgliceróis), que é resultado da conversão de fosfoinosítideo (presente na membrana dos fosfolípidos) pela enzima fosfoinosítideo fosfolipase C sensível ao Ca^{2+} . No segundo passo, ocorre a formação de 2-AG pela conversão do sn-2 araquidonato através da enzima DAG lípase α e β .
2. No primeiro passo ocorre a formação de sn-2-araquidonoil-DAG através da conversão do ácido fosfatídico pela enzima - ácido fosfatídico hidrolase. No segundo passo, ocorre a formação de 2-AG pela conversão do sn-2 araquidonato através da enzima DAG lípase α e β .
3. No primeiro passo ocorre a formação de fosfatidilcolina como produto secundário da formação de NarPE pela enzima trans-acilase. No segundo passo, ocorre a conversão desta à 2-AG pela enzima fosfolipases C sensível ao Ca^{2+} . (Lu & Anderson, 2017; Matias & Di Marzo, 2006)

Níveis elevados de 2-AG são, provavelmente, formados no trato digestivo aquando da hidrólise, catalisada por lipases, de triglicéridos de origem animal. Todas as enzimas aqui identificadas que participam na formação ou degradação dos endocanabinóides são serina-

hidrolases, exceto o NAPE-PLD que pertence à família das zinco-metaloproteinases. (Matias & Di Marzo, 2006) A anandamida e o 2-AG são rapidamente hidrolisados pela amida hidrolase dos ácidos gordos (FAAH – *Fatty acid amide hydrolase*) e pela monoacilglicerol lipase (MGL). (Reddy & Golub, 2016) Existem 3 enzimas identificadas que são capazes de hidrolisar a AEA são a FAAH, FAAH-2 e ácido N-aciletanolamina amidase (NAAA), permitindo a formação do ácido araquidónico e de etanolamina. O FAAH está associado com as membranas intracelulares enquanto o FAAH-2 tem sido sugerido estar associado com gotículas lipídicas e o NAAA é uma enzima lisossomal. De todas as 3 enzimas, o FAAH tem sido a mais estudada, pelo que, o FAAH-2 permanece fracamente caracterizado. Análises de preparações do cérebro de rato identificaram que a hidrólise do 2-AG era principalmente mediada (~90%) pela MGL, embora as hidrolases de serina ABHD6 e ABHD12 também pudessem metabolizar o 2-AG de um modo mais restrito. A MGL é a enzima mais estudada, predominantemente, citosólica que pode associar-se com as membranas. O AEA e o 2-AG são derivados do ácido araquidónico e como tal, são também metabolizados através das vias do metabolismo do ácido araquidónico. (Alexander, 2016)

Os endocanabinóides atuam em forma de neurotransmissão retrógrada, ou seja, são sintetizados na membrana pós – sináptica e libertados na fenda sináptica, onde se vão ligar aos recetores de canabinóides presentes na membrana pré-sináptica. Na membrana pré-sináptica são degradados (fig. 28). (Marsicano & Lutz, 2006)

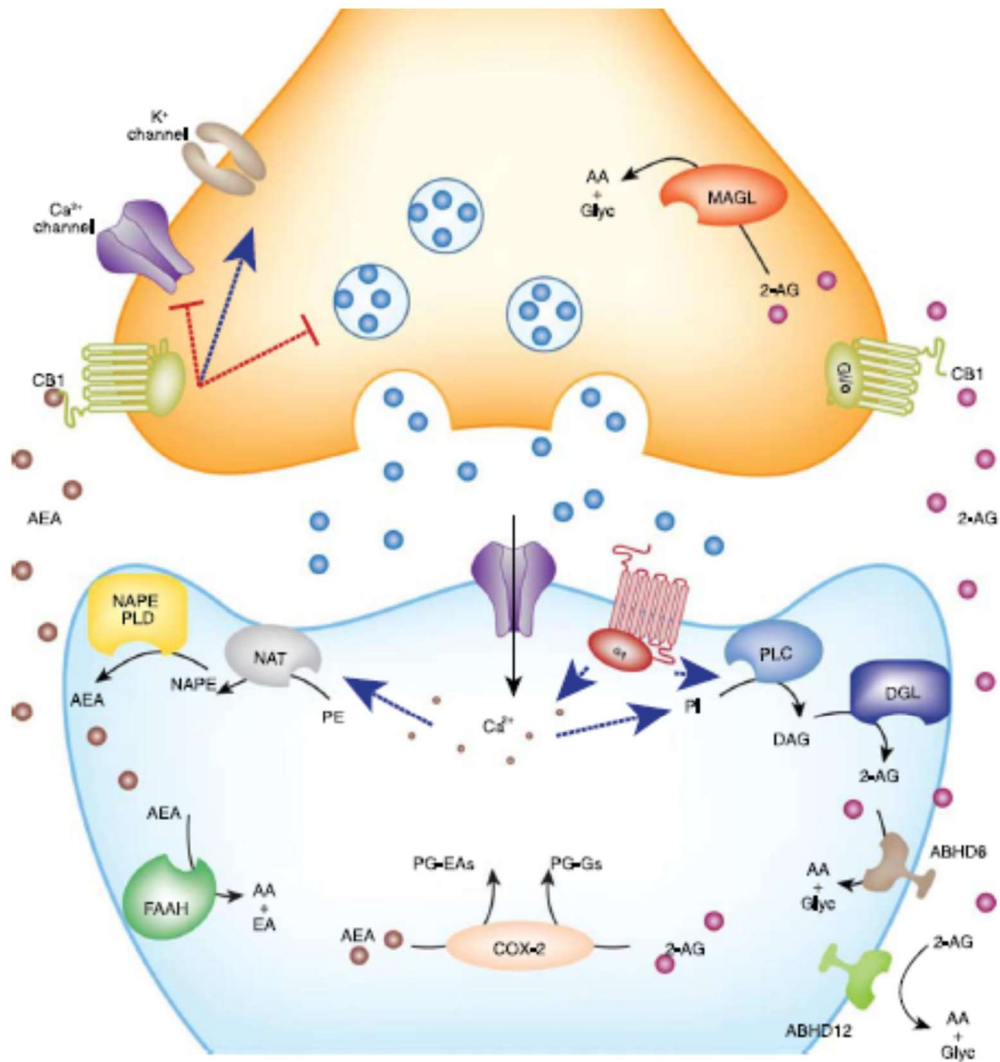


Figura 28- Metabolismo dos endocanabinóides na fenda sináptica dos neurónios. AEA: anandamida; 2-AG: 2-araquidonoilglicerol; CB1: recetor canabinóide tipo 1; DGL; diacilglicerol lipase; FAAH: hidrólase de amidas de ácido gordo; MAGL: monoacilglicerol lipase; NAPE-PLD: N-acil fosfatidil etanolamina-fosfolipase D; NAT: N-araquidonoil fosfatidil etanolamina. (Morena, Patel, Bains, & Hill, 2016)

3.3 Canabinóides sintéticos

Os canabinóides sintéticos ao contrário dos anteriormente descritos derivam da manipulação química da estrutura dos canabinóides endógenos ou resultam da combinação dos canabinóides de origem exógena em diferentes proporções. De entre os canabinóides sintéticos, disponíveis comercialmente, podemos destacar: o Sativex[®], o Epidiolex[®], o Cesamet[®] e o Marinol[®].

O Sativex[®] é um canabinóide sintético que resulta da combinação do THC com o CBD numa proporção de 1:1 constituído por 2.7mg de delta-9-tetrahydrocannabinol e 2.5mg de canabidiol. Está disponível numa formulação em spray para administração bucal (fig. 29), que apresenta um perfil de segurança superior à canábis fumada, uma vez que, evita elevados níveis plasmáticos de THC, está associado a efeitos psicoativos causando euforia e sedação, além disso, o Sativex[®] é produzido seguindo rígidos padrões farmacêuticos de modo a manter a pureza e estabilidade dos componentes e garantir uma uniformidade da composição. Diversos países (Canadá, Nova Zelândia, Espanha e Reino Unido) aprovaram o uso do Sativex[®] na espasticidade derivada da esclerose múltipla. (Vermersch, 2011)



Figura 29 - Sativex em formulação de spray oromucosal. (e-canabidiol, 2019)

O Dronabinol cujo nome comercial é o Marinol[®] (fig. 30), é um THC sintético, aprovado em 1985 pela FDA, que estimula o apetite, para o tratamento da caquexia e anorexia em doentes com SIDA (Piper et al., 2017), é também utilizado no tratamento das náuseas e vômitos associados à quimioterapia em doentes que não respondem aos tratamentos antieméticos

convencionais. As guidelines da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para a antiemese recomendam-no para as náuseas de *breakthrough*⁵ e vômitos associados à quimioterapia. A dosagem aprovada é de 5mg/m² via oral uma a três horas antes da primeira dose de quimioterapia e depois a cada duas a quatro horas após para um total de seis doses. Deve-se ter precaução ao aumentar a dose, porque a incidência de eventos psiquiátricos é aumentada com doses mais elevadas. (Goyal et al., 2017; Todaro, 2012)



Figura 30 - Fármaco à base de dronabinol, um THC sintético. (Medical Marijuana.uk, 2018)

A Nabilona, cujo nome comercial é o Cesamet[®], é um canabinóide sintético, também aprovada pela FDA em 1985. É uma substância controlada de categoria II, ao contrário do dronabinol que é de categoria III. Isto deve-se ao seu alto potencial como droga de abuso. Obteve a mesma aprovação que o dronabinol, ou seja, no tratamento das náuseas e vômitos associados à quimioterapia (fig. 31), quando os tratamentos de primeira linha não são eficazes. A dosagem aprovada de nabilona é de 1 a 2 mg, via oral, duas vezes ao dia, com a primeira dose a ser administrada 1 a 3 horas antes do início do tratamento de quimioterapia. (Todaro, 2012)

⁵ Náuseas e vômitos que ocorrem mesmo utilizando fármacos que os evitem e pode haver necessidade de um “resgate” através da administração de outros fármacos antieméticos para controlar os sintomas. (Health Engine, 2019)



Figura 31 - Cápsulas de Cesamet® para o tratamento na quimioterapia. (Prescription Giant, 2019)

O CBD, em solução oral, cujo nome comercial é o Epidiolex®, foi aprovado em 25 de junho de 2018 pela FDA (fig. 32). Produzido pela GW Pharmaceuticals, este medicamento canabinóide é indicado para o tratamento de crises associadas a síndrome de Lennox-Gastaut ou a síndrome de Dravet em pacientes com idade superior a 2 anos. É o primeiro fármaco aprovado pela FDA para tratar pacientes com a síndrome de Dravet. (Kaufman, 2018) Em Portugal não foi aprovado a comercialização do Epidiolex®.



Figura 32 -Solução oral de Epidiolex®. (CBDB, 2018)

Em Portugal, o Marinol® teve a sua autorização de introdução no mercado (AIM) aprovada a 23 de dezembro de 1999, para diferentes dosagens (2.5, 5 e 10mg), mas posteriormente revogada a 28 de abril de 2005, não sendo atualmente comercializado. (Infomed_Marinol, 2019) Tanto o Epidiolex® como o Cesamet® não foram aprovados e não são

comercializados em Portugal. Relativamente ao Sativex[®], a primeira AIM foi aprovada, pelo INFARMED, a 16 de junho de 2010 e a renovação foi feita a 20 de agosto de 2018 para as mesmas indicações que os países referidos anteriormente, apenas sendo comercializado sob pedido de autorização especial (AUE). (Infomed_Sativex, 2019)

Após a descoberta da anandamida, outras moléculas derivadas de ácidos gordos sintéticos foram também preparadas, manipuladas e analisadas quanto à sua capacidade em se ligar aos recetores de canabinóides. Sheskin et al (Sheskin, Hanus, Slager, Vogel, & Mechoulam, 1997) sintetizaram várias amidas de ácidos gordos, etanolamidas e alguns derivados simples e determinaram as concentrações de inibição do recetor (K_i), ou seja, a sua capacidade de ligação aos recetores CB₁ e estabeleceram também regras de requisitos estruturais para que essa ligação fosse possível.

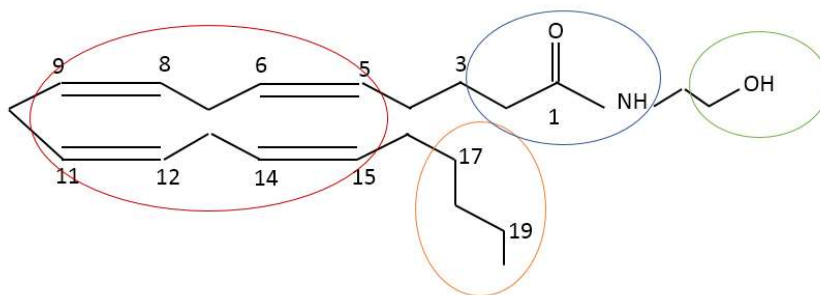


Figura 33- Anandamida (N-araquidonoiletanolamida, AEA) 20:4, n-6. Cadeia de ácidos gordos - círculo vermelho; Cadeia final alifática - círculo laranja; grupo carboxilamida - círculo azul; grupo funcional etanolamina - círculo verde.

Tendo como base a estrutura química da anandamida (fig. 33), Sheskin et al. realizaram investigações e elaboraram um conjunto de regras para determinar a atividade e funcionalidade da molécula para a ligação aos recetores. Verificaram que a estrutura tinha de ter no mínimo vinte carbonos de extensão, insaturação n-6 e no mínimo três ligações duplas, já que apenas duas ligações duplas levavam à inativação. Para a cadeia alifática terminal, um comprimento de cinco a nove carbonos e ramificações ajudam na atividade com grande semelhança aos canabinóides naturais. No grupo carboxilamida, o oxigénio é essencial e para o grupo funcional etanolamina, não há obrigatoriedade da presença de um grupo hidroxilo (OH), a presença de três carbonos melhora o funcionamento, o metilo na posição 1' melhora a atividade e confere

estabilização, a halogenação melhora a atividade e pode ser tanto lipofílico como hidrofílico desde que não muito denso. (Sheskin et al., 1997)



Figura 34 - Estrutura química da anandamida com as ligações da amina, R1 e R2.

Sheskin et al (Sheskin et al., 1997) observaram que ao substituir as ligações da amina, R1 e R2, na estrutura química da anandamida (fig.34) pelos elementos indicados na tabela abaixo (tabela VI), obtinham diferentes concentrações de inibição (Ki), sendo que a um menor Ki resulta numa melhor ligação.

Tabela VI -Exemplos de ligações R1 e R2 e respetivos Ki. Adaptado de (Sheskin et al., 1997)

Composto	R1	R2	Ki (nM)
14	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	11.7 ± 2.1
15	H	CH(CH ₃) ₂	13.6 ± 1.1
22	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	29.9 ± 0.4
11	H	CH ₂ CH ₃	34.0 ± 2.7
1	H	CH ₂ CH ₂ OH	39.2 ± 5.7
12	H	CH ₃	60.0 ± 7.4
16	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	235.7 ± 14.2
20	H	CCH ₂ (CH ₃) ₂ CH ₃	446.7 ± 40.3
13	H	H	>1000
34	H	OH	>1000
33	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	>10000
6	H	CH ₂ COOH	>10000
31	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	>10000

Como resumo temos as seguintes regras:

1. No 20:4, nas séries n-6, a amida não substituída é inativa:
 - 1.1 A N-monoalquilação de pelo menos um grupo pentilo ramificado leva a uma ligação significativa.
 - 1.2 N, N-Dialquilação, com ou sem hidroxilação num dos grupos alquilos leva a eliminação da atividade;

2. Hidroxilação do grupo N-monoalquilo no átomo de carbono retém atividade, em comparação com o grupo N-alquilo parental.
3. No 20:x, séries n-6, x tem de ser 3 ou 4; duas ligações duplas apenas levam à inativação.
4. Alquilação ou di-alquilação do carbono R adjacente ao grupo carbonilo retém o nível de ligação no caso da anandamida.

3.4 A Canábis na Terapêutica

3.4.1 Cancro

Os canabinóides têm demonstrado uma atividade anti tumoral potente nas células cancerígenas animais e humanas tanto *in vitro* como *in vivo*, influenciando o crescimento do tumor através de diversos mecanismos, maioritariamente pela indução da morte celular ou apoptose e pela inibição da sua proliferação. (G Velasco, Sánchez, & Guzmán, 2016) A eficácia desta atividade depende da sua capacidade de estimular a morte celular apoptótica mediada por autofagia. (Guillermo Velasco, Sánchez, & Guzmán, 2012)

A autofagia é crucial, porque inibe a transformação maligna nos estágios iniciais do desenvolvimento do tumor constituindo um mecanismo de proteção celular. Contudo, nos estágios mais avançados, a autofagia fornece energia para as crescentes necessidades do crescimento tumoral, permitindo que as células tumorais resistam à terapia citotóxica e a morte celular. A participação da via da autofagia na ação antitumoral tem sido demonstrada em diferentes tipos de células tumorais, por exemplo, no glioma, melanoma, células tumorais pancreáticas e hepáticas. (Armstrong et al., 2015; Carracedo et al., 2006; Galluzzi et al., 2015; Salazar et al., 2009)

A ligação do THC aos recetores de canabinóides leva à estimulação da síntese *de novo* de esfingolípidos e a subsequente ativação de uma via de sinalização relacionada com o estresse no retículo endoplasmático (ER) que envolve um excesso de regulação da proteína nuclear 1 co ativadora transcricional (Nupr1 ou p8) e a inibição dependente da *pseudo kinase tribbles homolog 3* (TRIB3) do eixo AKT/mTORC1, resultando na apoptose. (Armstrong et al., 2015; Lorente, Orea-soufi, & David, 2015)

Os canabinóides possuem a capacidade de inibir a via da estimulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF: *Vascular endothelial growth factor*) que por sua vez vai sob-regular os recetores VEGFR1 e VEGFR2, que constituem esta via, em diferentes tipos de cancro. (Blázquez et al., 2003; Casanova et al., 2003; Portella et al., 2003) A ativação dos recetores de canabinóides inibem a migração e a proliferação e induzem a apoptose nas células endoteliais vasculares que também podem contribuir para o efeito antiangiogénico dos canabinóides. (Blázquez et al., 2003; Pisanti et al., 2006)

Os efeitos antitumorais e de indução de apoptose dos canabinóides podem ser explicados por diversos mecanismos (fig. 35). Os canabinóides induzem a síntese *de novo* das ceramidas⁶, encontradas na membrana celular, que ocorre por via da ativação da enzima ceramida sintase e leva a ativação da cascata de sinalização de uma quinase regulada por via extracelular (ERK: *Extracelullar regulated kinase*). Este processo resulta na paragem do ciclo celular e na apoptose. A ativação dos recetores de canabinóides CB₁ e CB₂ despoleta a via de sinalização ERK da ceramida promovendo a apoptose. O aumento de ceramida pode também ativar a via do *p38 mitogen activated protein kinase* (p38MAPK) que posteriormente leva à apoptose através de vários mecanismos: ativação de proteases de cisteína (exemplo: caspases) ou através da libertação de citocromo C a partir da mitocôndria. (Andrea G Hohmann, Guindon, & Hohmann, 2011)

A ativação da via ERK também promove a indução do inibidor ciclina quinase (p27/KIP1) que modula moléculas regulatórias (exemplo: ciclinas e quinases dependentes de ciclinas (cdks)) do ciclo celular resultando na paragem do ciclo celular e na apoptose. Esta paragem envolve um excesso de regulação da proteína p53 que altera os níveis de proteínas pro- e anti- apoptose (aumento dos níveis da proteína pro-apoptose Bax e redução dos níveis da proteína anti-apoptose Bcl2) que vai levar à ativação de caspases que despoletam a apoptose. A ativação dos recetores de canabinóides CB₁ e CB₂ inibe também a atividade da adenilil ciclase (AC) e reduz tanto os níveis de atividade de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) como da proteína quinase A (PKA), causando deste modo um excesso de regulação da transcrição do gene, levando à apoptose. A ativação dos recetores TRPV1 leva a um aumento

⁶ Ceramidas: Família de moléculas lipídicas compostas por esfingosina e ácidos gordos. (Andrea G Hohmann et al., 2011)

dos níveis intracelulares de peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e/ ou de cálcio ou à libertação do citocromo C da mitocôndria causando também a apoptose. (Andrea G Hohmann et al., 2011)

Os ligandos dos recetores CB_1 possuem propriedades de indução de apoptose através da inibição da proteína Ras (p21ras) que está envolvida na indução da síntese de DNA. Por outro lado, a ativação do mesmo recetor também pode despoletar a ativação de diferentes cascatas que estão conectadas à promoção da sobrevivência da célula cancerígena e inibição da apoptose através da estimulação da via tumoral PI3k/PKB. A ativação desta via pode promover a apoptose tanto diretamente como através da inibição do p27/K1P1. Assim, têm sido registados efeitos de indução ou inibição da apoptose por parte dos canabinóides, o que significa que a desregulação do sistema endocanabinóide pode também contribuir para o desenvolvimento do cancro. (Andrea G Hohmann et al., 2011)

Os agonistas dos recetores de canabinóides inibem a proliferação das células do cancro da mama, através de uma sob-regulação dos recetores do *high-affinity nerve growth factor* (Trk) e da prolactina (PRL) assim como a sob-regulação do gene suscetível ao cancro da mama (brca1) através das vias de sinalização cAMP-PKA/MAPK/ Raf-ERK. Foi demonstrado que o THC também reduz os níveis de Cdc2 (uma quinase dependente de ciclina que controla a entrada das células na mitose), causando deste modo uma paragem no ciclo celular e posteriormente a apoptose.

Nas células do cancro da próstata, os canabinóides após a ligação ao recetor vão inibir a proliferação celular e induzir a paragem do ciclo celular e a apoptose através das vias de sinalização cAMP-PKA/ Raf-ERK. Num estudo, o tratamento com anandamida produziu uma inibição da proliferação induzida pelo fator de crescimento epidérmico (EGF) por via da paragem do ciclo celular nas células do cancro da próstata e a sob regulação dos níveis dos recetores EGF. Outro estudo demonstrou que o tratamento com o WIN55, 212-2 (um canabinóide sintético) reduziu a expressão dos níveis do recetor androgénico (AR) e do antígeno específico para a próstata (PSA) nas células do cancro da próstata induzindo também a apoptose. (Andrea G Hohmann et al., 2011)

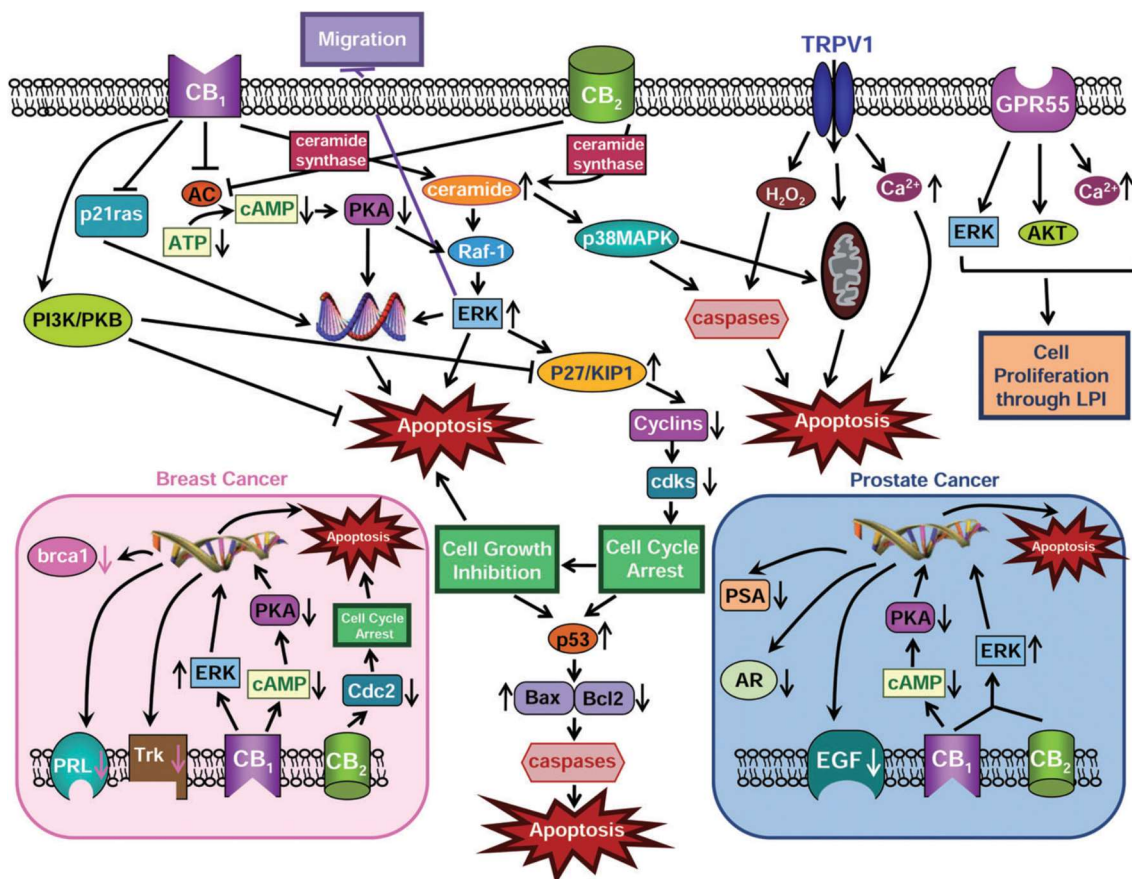


Figura 35 - Os canabinóides possuem um impacto na apoptose, na proliferação e migração através de diferentes mecanismos e vias de sinalização. AC, adenilil ciclase; AKT, proteína quinase B; AR, recetor de androgénio; ATP, adenosina trifosfato; Bax, proteína pro-apoptótica; Bcl2, proteína antiapoptótica; brca1, produto génico com suscetibilidade ao cancro da mama; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; CB1, recetor de canabinóides tipo 1; CB2, recetor de canabinóides tipo 2; Cdc2, quinase 1 dependente da ciclina p34; CDK, quinase dependente da ciclina; EGF, fator de crescimento epidérmico ; ERK, quinase regulada extracelularmente ; GPR55, recetor 55 acoplado a proteína G ; H₂O₂, peróxido de hidrogénio; p27/KIP1, inibidor da ciclina quinase; PRL, recetor da prolactina; p53, proteína p53; p21ras, proteína p21 ras ; PI3K, fosfatidil inositol quinase 3; PKA, proteína quinase A; PKB, proteína quinase B; PSA, antigénio específico para a próstata; Raf-1, proteína Raf-1; Trk, recetor de elevada afinidade ao fator de crescimento do nervo; TRPV1, recetor transitório do canal catiónico V1 potencial. (Andrea G Hohmann et al., 2011)

Estudos pré-clínicos

Sanchez (Sánchez, Galve-Roperh, Canova, Brachet, & Guzmán, 1998) avaliou o comportamento do THC na indução de apoptose nas células do glioma, observando que o mesmo ao ser adicionado ao meio contendo linhagens celulares subclónicas C6.9, cujas formas se apresentavam morfológicamente distintas, originava uma queda do metabolismo oxidativo

mitocondrial, que causava apoptose, tornando-as mais arredondadas, destacadas do suporte sólido e adquirindo a coloração do pigmento utilizado (azul tripano) (Fig. 36).

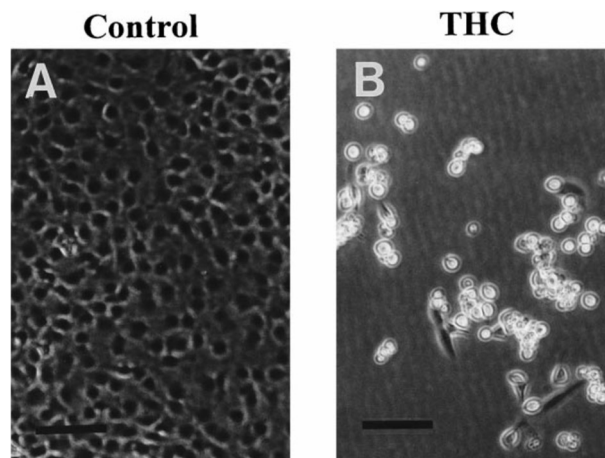


Figura 36 - A: controlo sem THC, mostrando as células de glioma C6.9 com morfologia assimétrica. B: Células com THC, mostrando as células arredondadas devido à sua apoptose. (Sánchez et al., 1998)

Outra característica observada comprovando a apoptose das células de glioma pelo THC foi a indução da fragmentação do DNA resultando num padrão em escada, como observado na figura 37. (Sánchez et al., 1998)



Figura 37 - Apoptose das células glioma C6.9 pela fragmentação do DNA. (Sánchez et al., 1998)

Em 2003, um estudo com o THC observou que este inibe a expressão dos mediadores pró-angiogénicos ou os seus recetores (exemplo: fator de crescimento endotelial vascular), reduzindo deste modo a migração celular endotelial *in vitro* e *in vivo*. (Blázquez et al., 2003)

Um estudo que envolveu um canabinóide sintético antitumoral contendo quinona na sua estrutura, o canabidiol hidroxiquinona (HU-331) (fig. 38), mostrou ser altamente eficaz contra xenógrafos tumorais em murganhos. (Natalya M Kogan et al., 2006)

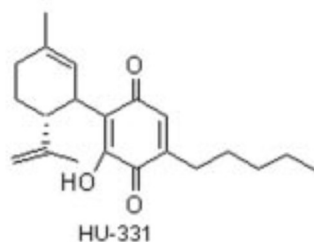


Figura 38 - Estrutura química do canabinóide sintético HU-331. (Natalya M Kogan et al., 2006)

Os estudos indicaram ainda que este canabinóide era fortemente antiangiogénico, uma vez que inibia significativamente a angiogénese a baixas concentrações, através da indução direta de apoptose nas células endoteliais vasculares sem alterar a expressão das citocinas pro e antiangiogénicas e os seus recetores. Foi ainda observado uma redução da área total ocupada pelos capilares nos tumores tratados com o HU-331, como observado na figura 39. Estes resultados demonstram que o HU-331 possui um grande potencial como novo fármaco antiangiogénico e antitumoral. (Natalya M Kogan et al., 2006)

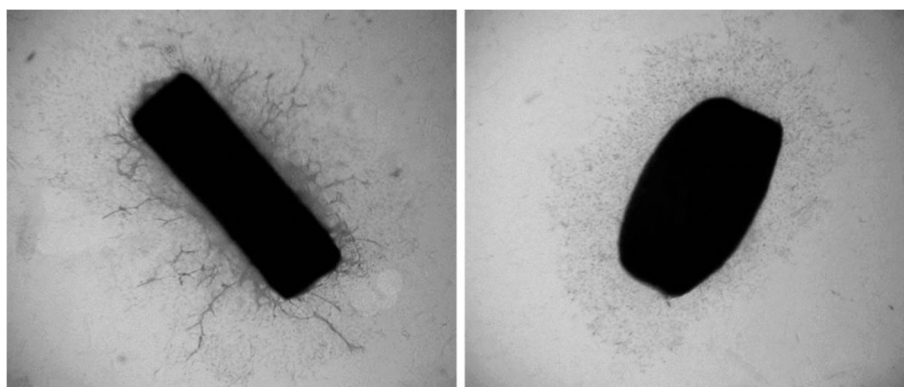


Figura 39- Ação do Hu-331 na angiogénese do anel aórtico do murganho. Exposição do anel aórtico do murganho ao fator de crescimento endotelial vascular (esquerda). Anel aórtico do murganho exposto ao fator de crescimento endotelial vascular e a 600nM de HU-331 (direita). (Natalya M Kogan et al., 2006)

Outros estudos (Ligresti, 2006; Massi et al., 2008) referem que os canabinóides inibem a proliferação e invasão *in vitro*, das células cancerígenas da mama, através da estimulação dos recetores CB₁, CB₂ ou ambos. Estes efeitos têm sido investigados *in vitro* numa grande diversidade de linhagens celulares. Gallily (Gallily et al., 2003) e Guzman (Guzmán et al., 2006) investigaram os efeitos combinados entre canabinóides não psicotrópicos (exemplo: CBD e canabidiol-dimetilpeptil (CBD-DMH)) e quimioterápicos ou radioterápicos padrões (radiações γ) para uma possível sinergia entre os mesmos tendo demonstrado um aumento da incidência da morte celular em células leucémicas HL-60. Liu et al. (Liu, Scott, Shamash, Joel, & Powles, 2008) demonstrou também a existência de uma sinergia entre o THC e a quimioterapia em células leucémicas *in vitro*, concluindo que a exposição de células a níveis subletais de THC sensibiliza as mesmas aos agentes citotóxicos e aumenta a morte celular *in vitro*.

Carracedo et al. (Carracedo et al., 2006) identificou uma proteína, a proteína p8, que é um mediador essencial para a ação antitumoral dos canabinóides e que demonstrou uma função de indução de apoptose através da sobre-regulação de genes relacionados com o estresse (ATF-4, CHOP e TRB3) do ER.

Preet (Preet, Ganju, & Groopman, 2008) num estudo *in vivo* com ratos imunodeficientes portadores do carcinoma do pulmão de não pequenas células (NSCLC: *Non Small Cell Lung Cancer*), e utilizando linhagens celulares A549 e SW-1573, demonstrou a presença de recetores CB₁ e CB₂ e revelou uma inibição significativa do crescimento de tumores primários e de metástases do pulmão nos animais tratados com THC. Este afeta a proliferação de células induzidas pelo fator de crescimento epidérmico, quimiotaxia e invasão química. Estes efeitos são alcançados pela fosforilação do ERK1/2, cJun N terminal cinase (JNK1/2), pela serina/treonina proteína cinase (AKTs) e cinases de adesão focal (FAK) na tirosina 397. O uso de técnicas imunohistoquímicas nas amostras de tumor também apoiam os efeitos antiproliferativos e antiangiogénicos do mesmo.

Um estudo (Massi et al., 2008) sugere a hipótese de que o uso concomitante de CBD com inibidores da 5-lipoxigenase (LOX) poderá ser eficaz no tratamento do crescimento tumoral, uma vez que este exerce os seus efeitos antitumorais através da modulação da via pró-carcinogénica (LOX), que possui uma função no desenvolvimento do cancro e da FAAH, que

é a principal enzima que degrada a anandamida, diminuindo a sua concentração e ligando-se aos recetores CB₁.

Os canabinóides demonstraram reduzir a formação de massas de tumores em animais modelo com metástases espontâneas e induzidas, além de inibir a migração, adesão e a capacidade de invasão de diferentes tipos de células tumorais. Esta atividade anti-metastática faz-se pela regulação de proteases extracelulares e os seus inibidores (Blazquez et al., 2008; Grimaldi et al., 2006; Preet et al., 2008; Qamri Z, Preet A, Nasser MW, 2009; Robert Ramer & Hinz, 2007; Sarnataro et al., 2005) A expressão aumentada do inibidor do tecido da matriz da metaloproteinase-1 e regulação descendente da expressão da matriz da metaloproteinase -2 nos gliomas do rato também regulam os efeitos anti invasivos do THC. (Blazquez et al., 2008)

O CBD demonstrou causar uma queda no metabolismo oxidativo mitocondrial modulando os padrões de sinalização relacionado com as vias ROS (*reactive oxygen species*) e ERK que estão associadas à iniciação da apoptose (Chakravarti, Ravi, & Ganju, 2014; Massi, 2004; Wallace, 2015) e que levam ao excesso de regulação da expressão de Id-1, um inibidor dos fatores de transcrição da ligação ao DNA, que regula o potencial metastático no cancro. O CBD também regula, de modo ascendente, o fator de pró-diferenciação, Id-2. A redução da expressão de Id-1 com CBD pode representar uma estratégia para o tratamento de outros cancros agressivos, visto que o mecanismo para a regulação ascendente de Id-1 e a consequente progressão tem vindo a ser verificada em quase todos os tumores sólidos. (Ling, Wang, Zhang, & Wong, 2006; S. D. McAllister, Christian, Horowitz, Garcia, & Desprez, 2007; Sean D. McAllister et al., 2011)

Outro estudo investigou os efeitos antitumorais dos canabinóides sintéticos, concluindo que estes modulam os inibidores das vias de sinalização da COX-2/ prostaglandina E2 (PGE₂) nas células do cancro da mama *in vitro*. (Qamri Z, Preet A, Nasser MW, 2009) Os canabinóides sintéticos também se podem ligar especificamente ao recetor CB₂ e modular o crescimento do cancro da mama e a sua metástase *in vitro* pela inibição da sinalização do recetor de quimiocina tipo 4 (CXCR4) e o seu ligando SDF-1 (*ligand stromal cell-derived factor 1*). (Nasser et al., 2011)

Foi demonstrado que o tratamento combinado com temozolamida (TMZ) e doses submáximas de THC reduz a viabilidade de várias linhas celulares do glioma humano e duas culturas primárias de células do mesmo. O tratamento com baixas doses de THC e TMZ reduz

o crescimento do tumor a um nível muito superior ao tratamento com cada agente isolado em xenógrafos multiformes de gliomas sensíveis e resistentes ao TMZ. Foi também investigado a capacidade de administração combinada de THC + CBD e TMZ para estimular a morte celular do glioma nos xenógrafos tumorais. Deste modo, o tratamento com TMZ e doses submáximas de THC e CBD reduziu fortemente a viabilidade de células xenógrafas do glioma U87MG e T98G e melhorou a apoptose e autofagia nas células do glioma, tanto em tumores sensíveis, como resistentes ao TMZ. Pensa-se assim, que a ativação dos mecanismos de autofagia tem uma função na eficácia deste fármaco em associação. (Torres et al., 2011)

Investigações nas células do carcinoma colorretal sugerem que tanto os tecidos normais como tumorais possuem recetores CB₁ e CB₂ a níveis proteicos e do mRNA. Os compostos ativos da canábida protegem o DNA de lesões causados pelo estresse oxidativo e exercem uma atividade anti proliferativa nas células do cancro do cólon através de vários mecanismos envolvendo o CB₁, o CB₂, os canais TRPV1 e os PPAR γ (*peroxisome proliferator -activated receptors*). (Gabriella Aviello et al., 2012; Cianchi et al., 2008)

Pensa-se que os recetores CB₂ formem heterómeros com GPR55 promotores de tumor nas células cancerígenas, que podem, por sua vez, influenciar a ação do THC contra o crescimento do tumor. Estes heterómeros exibem uma comunicação e um antagonismo cruzado ao nível do cAMP e das vias do p-ERK-1/2. O THC demonstrou uma antagonização do GPR55 tanto a nível do recetor isolado como ao nível do heterómero CB₂-GPR55. (Andradas et al., 2014)

As ações anti proliferativas do THC parecem ocorrer através de diversos mecanismos em diferentes células tumorais (exemplo: pela ativação dos recetores CB₂ com subsequente paragem do ciclo celular no G₂-M por via da regulação descendente do CDc2) (M. Caffarel, Sarrio, Guzman, & Sa, 2006) ou modulação do JunD, um membro da família do fator de transcrição AP-1, resultando numa inibição da progressão do ciclo celular nas células do cancro da mama humano (M. M. Caffarel et al., 2008); na regulação ascendente das vias dependentes de PPAR γ nas células do carcinoma hepatocelular (Vara, Morell, Rodríguez-Henche, & Diaz-Laviada, 2013); pela promoção da expressão da adesão intercelular da molécula 1, com subsequente aumento da adesão celular tumoral às células *killer* ativadas por linfócitos e lise, no cancro pulmonar. (Haustein, Ramer, Linnebacher, Manda, & Hinz, 2014)

O tratamento com o THC inibe o crescimento de vários tipos de células tumorais *in vitro* ou xenógrafos de células tumorais *in vivo*, incluindo o carcinoma do pulmão (Preet et al., 2008), glioma (Galve-Roperh et al., 2000) e o linfoma (Mckallip et al., 2009). O efeito pró apoptótico do THC nas células tumorais é complexo e envolve uma síntese aumentada de ceramidas esfingolípídicas pró apoptose (Galve-Roperh et al., 2000), nas células do glioma; uma regulação ascendente dependente de ceramidas da proteína de estresse p8 resultando na regulação ascendente dos genes (exemplo: ATF-4, CHOP e TRB3) relacionados com o estresse do ER (Carracedo et al., 2006); a sinalização do p38 MAPK nas células leucémicas humanas (Herrera, Carracedo, Diez-Zaera, Guzmán, & Velasco, 2005); regulação descendente da via do Raf-1/mitogen-activated protein kinase/ERK kinase levando a translocação do BAD à mitocôndria nas células leucémicas T (Jia, 2006); inibição das cascatas de sobrevivência RAS-MAPK/ERK e casPI3K-AKT acompanhadas pela ativação do BAD pró-apoptótico, nas células cancerígenas colorretais (Greenhough, Patsos, Williams, & Paraskeva, 2007); e rápida ativação do ERK e cJun NH2 terminal cinase, nas células do astrocitoma humano U373MG. (Widmer, Hanemann, & Zajicek, 2008) Outros estudos realizados com canabinóides no tratamento do cancro estão apresentados na tabela VII.

Tabela VII– Outros estudos pré-clínicos realizados com canabinóides para o tratamento do cancro.

Tipo de células	Preparação	Resultado	Referência
Linhagens celulares tumorais incluindo mama, próstata e carcinoma coloretal, adenocarcinoma gástrico, glioma do rato e células tiroideas transformadas	CBD	efeitos antiproliferativos/pró-apoptóticos (IC ₅₀ no domínio 5-25µM)	(Ligresti, 2006)
Linhagens celulares normais e tumorais, incluindo mieloma múltiplo (MM)	THC e CBD	Atividades anti-inflamatórias, pela redução da libertação de citocinas pró-inflamatórias (IFN-γ, IFN-β, Il-1, IL-6) e fatores de transcrição associados (NF-kB e STAT-3)	(Kozela et al., 2010), (Morelli et al., 2014)
Células do carcinoma da próstata	CBD	Indução da apoptose e expressão de PUMA e CHOP (marcadores das vias intrínsecas de apoptose)	(De Petrocellis et al., 2013)
Glioblastoma (GBM), cancros do pulmão e da mama, no melanoma e no carcinoma hepatocelular	THC e CBD	Redução da proliferação celular e indução da morte celular	(Armstrong et al., 2015; Nabissi, Morelli, & Santoni, 2013)

Tabela VII– Outros estudos clínicos pré-clínicos realizados com canabinóides. (cont.)

Tipo de células	Preparação	Resultado	Referência
Linhagens celulares MM	CBD + bortezomib (BTZ)	Redução da viabilidade; indução da necrose; ação sinérgica c/ BTZ na redução da proliferação celular e nas vias de sobrevivência celulares	(Morelli et al., 2014)
	CBD + doxorubicina (DOX)	Efeitos protetivos vs cardiotoxicidade e disfunção cardíaca causada pela DOX	(Hao & Mukhopadhyay, 2015)
Linhagens celulares de cancro cervical (HeLa, ME-180 e SiHa)	Extratos de cânabis com diferentes [CBD]	Efeitos anti proliferativos; Maior proporção de CBD, maior indução da apoptose e prevenção do crescimento celular	(Lukhele & Motadi, 2016)

Os efeitos protetivos do CBD na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina são conseguidos através da atenuação do estresse oxidativo; aumento da biogénese mitocondrial, diminuição da morte celular e expressão das metaloproteinasas da matriz (MMP) e diminuição da inflamação miocárdica. (Hao & Mukhopadhyay, 2015)

A capacidade do CBD em inibir a viabilidade e a proliferação da célula tumoral pode ser revertida *in vitro* na presença de bloqueadores do CB₂, TRPV1, TRPM8, COX-2 ou PPA (McAllister SD, Soroceanu L, 2015) e *in vivo* na presença do antagonista PPAR γ . (R. Ramer et al., 2013) Além disso, o CBD é capaz de inibir a invasão da célula tumoral e metástase. (Ligresti, 2006; McAllister SD, Soroceanu L, 2015; Robert Ramer et al., 2011) Estas ações, nas células altamente agressivas do cancro da mama, são em parte mediadas pela inibição do fator de crescimento epidérmico (EGF), NF-B, ERK/AKT e as vias de sinalização da matriz

metaloproteinase 2 e 9. (Zhao et al., 2015) O CBD reduz também a angiogénese através das ações nas células endoteliais e tumorais. (Solinas et al., 2012)

Um estudo realizado por Nabissi (Nabissi et al., 2016) avaliou os efeitos do THC isolado e em combinação com o CBD em linhagens celulares de MM. Observou-se que a combinação de ambos os fitocannabinóides foi capaz de reduzir a viabilidade celular pela indução de necrose dependente da autofagia e também se verificou a capacidade de reduzir a migração das células de MM pela sob-regulação do recetor quimiocina CXCR4 e da glicoproteína CD147 da membrana plasmática, deste modo ambos os fitocannabinóides demonstram uma forte atividade anti mieloma.

Estudos clínicos

Num ensaio clínico piloto de fase I, com o objetivo de avaliar a ação anti tumoral dos canabinóides, foi administrado THC numa coorte de nove pacientes com glioblastoma multiforme recorrente, cujas terapias padrões (cirurgia e radioterapia) anteriores tinham falhado e o tumor havia progredido. Como resultado observaram-se regressões parciais dos tumores em diversos pacientes, embora não se tenha concluído acerca da eficácia do tratamento. (Guzmán et al., 2006)

Brisbois (Brisbois et al., 2011) realizou um estudo piloto para determinar se o THC poderia melhorar a perceção do sabor e do cheiro (químico-sensorial), o apetite, a ingestão calórica e a qualidade de vida (QOL) em pacientes com cancro com alterações químico-sensoriais. Os pacientes foram recrutados para dois locais e randomizados em dupla-ocultação, para receber tanto THC (2.5mg Marinol[®]), como placebo oral, em cápsulas duas vezes ao dia por 18 dias. O tratamento com THC melhorou e aumentou a perceção químico-sensorial dos alimentos, comparativamente ao placebo. Os pacientes tratados com THC relataram também um aumento na qualidade do sono, relaxamento e na proporção de calorias consumidas como proteína.

Em 2015, um ensaio clínico aberto englobando 17.000 pacientes confirmou os efeitos paliativos da canábis em termos de melhoria de qualidade de vida dos pacientes com cancro. (Waissengrin, Urban, Leshem, Garty, & Wolf, 2015)

Dois ensaios clínicos completados recentemente, um de fase I/II avaliou os efeitos combinados do Sativex® e temozolomida em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812603> e <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812616>) e outro de fase II estudou os efeitos do CBD como monoterapia em pacientes com tumores sólidos (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>). Contudo, os resultados clínicos destes três ensaios não foram ainda publicados.

Em conclusão, o CBD demonstrou ter alguma atividade anti-proliferativa e apoptótica em células nos ensaios *in vitro*, dependentemente ou independentemente da paragem do ciclo celular e por um mecanismo por via mitocondrial. Contudo, são necessárias mais investigações para esclarecer o mecanismo entre os ingredientes ativos e os alvos moleculares envolvidos na regulação do ciclo celular. (Lukhele & Motadi, 2016) Os canabinóides podem ser uma terapia adjuvante em associação com outros agentes quimioterápicos que permitem reduzir as doses administradas nos pacientes, sem afetar a terapia antitumoral (Nabissi et al., 2016), como exemplo, a redução da progressão tumoral e da angiogénese no glioblastoma (T. Hohmann, Grabiec, Ghadban, Feese, & Dehghani, 2017), onde se observou a inibição *in vivo* tendo como alvos as células tumorais e endoteliais vasculares. (Blázquez et al., 2003) Alguns modelos têm também sido descritos para prever qualitativamente o efeito do fármaco na invasão do tumor, o que pode facilitar ensaios no futuro. (T. Hohmann et al., 2017)

3.4.2 Sistema Nervoso

Tratamento da Doença de Alzheimer

A função endocanabinóide modula os processos patológicos primários da doença de Alzheimer durante a fase silenciosa da neurodegeneração: *misfolding* das proteínas, neuro-inflamação, excito-toxicidade, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Os níveis de CB₂ aumentam na doença de Alzheimer especialmente na microglia ao redor das placas senis e a sua estimulação despoleta a remoção A β pelos macrófagos A β . (Ahmed, A., van der Marck, M. A., van den Elsen, G., and Olde Rikkert, 2015; Aso & Ferrer, 2014)

A ativação do recetor CB₂ reduz a formação das espécies reativas de oxigénio (ROS) e a libertação de interleucina-1 β (IL-1 β) a partir da microglia exercendo, deste modo, um efeito anti-inflamatório. Nos neurónios, a ativação do recetor CB₁ reduz a concentração de cálcio

intracelular, protegendo contra o stress oxidativo e reduzindo a sinalização inflamatória pela inibição do fator nuclear kB. A ativação do recetor CB₁ inibe também a libertação de glutamato reduzindo a toxicidade excitatória e aumenta a expressão de neurotrofinas e a neurogênese. O CBD é neuroprotetor e anti-inflamatório de um modo independente do recetor canabinóide e reduz também a fosforilação do tau. O THC inibe a acetilcolinesterase resultando num aumento da transmissão colinérgica e na redução da génese de proteína β-amilóide (fig. 40). (Gowran, 2007)

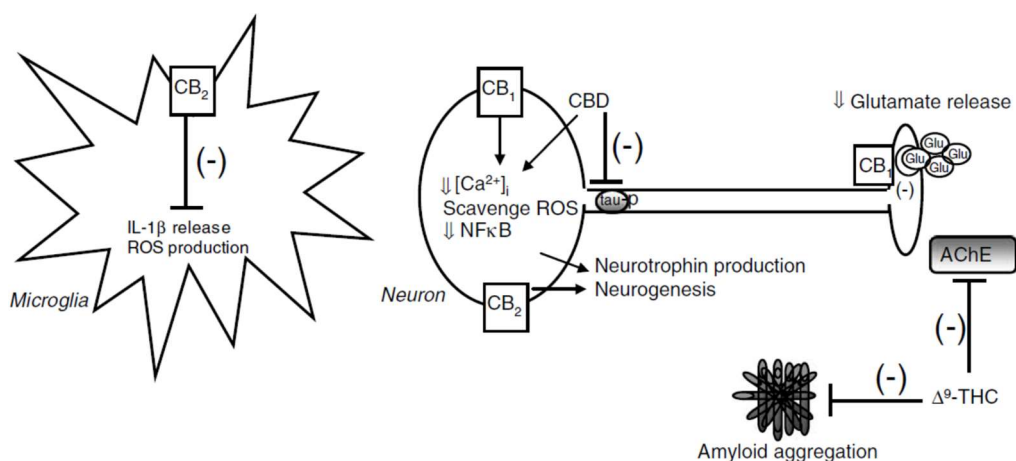


Figura 40 - Locais de ação do sistema canabinóide para o tratamento da doença de Alzheimer. AD: doença de Alzheimer, AChE: acetilcolinesterase. (Gowran, 2007)

Estudos pré-clínicos

Num estudo *in vitro* realizado por Iuvone (Iuvone, Esposito, Esposito, Santamaria, Di Rosa, et al., 2004), o CBD inibiu a formação das placas A β , evitou a produção de ROS e a peroxidação de lípidos nas células PC12 expostas ao A β , limitou a apoptose neuronal a partir da redução da caspase 3 e agiu contra o aumento de cálcio intracelular a partir da A β . Num modelo *in vivo* (Esposito et al., 2006), o CBD exibiu potencial anti-inflamatório por via da redução da sintetase óxido nítrico induzível (iNOS), expressão e libertação de IL-1b e inibiu a hiperfosforilação da proteína tau nos neurónios PC12 estimulados pela A β . Subsequentemente, demonstrou-se que o CBD parece estar seletivamente mediado por via da PPAR γ (Esposito et al., 2011) induzindo um antagonismo dependente da dose pelo NO pro-inflamatório e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-1b. Esse efeito é bloqueado pelo GW9662 (antagonista

do PPAR γ), reduzindo a glicose reativa por via seletiva da inibição do NF κ B relacionado com a PPAR γ . Tanto o AEA como o CBD promoveram neurogênese após exposição ao A β .

Além dos seus efeitos neuroprotetores antioxidantes (Iuvone, Esposito, Esposito, Santamaria, Rosa, et al., 2004), o THC inibiu competitivamente, *in vitro*, os níveis elevados de acetilcolinesterase e evitou a agregação de A β por via da ligação a enzima numa região crítica que afeta a produção amilóide. (Eubanks et al., 2006)

Diversos estudos produziram novas perspectivas na possível função do SEC nos processos neurodegenerativos associados com a inflamação, incluindo a doença de Alzheimer (Bisogno & Di Marzo, 2012) caracterizada pela formação de placas neuríticas ricas em péptidos A. Num modelo animal de doença de alzheimer, o tratamento com THC (3mg/Kg) uma vez ao dia por 4 semanas reduziu o número de placas beta amilóides e neurónios degenerados, embora este efeito tenha necessitado da presença do inibidor da COX-2. (Chen et al., 2013) O THC preservou a memória em ratinhos quando administrado cronicamente durante o estágio sintomático inicial no modelo de ratinhos transgênicos com doença de Alzheimer e a coadministração com CBD reduziu a deficiência na aprendizagem e os níveis de péptidos A solúveis, a forma mais neurotóxica de A β . (Aso E, Sanchez-Plac A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, 2015)

As potencialidades terapêuticas do THC com vista a abrandar ou parar a progressão da doença de Alzheimer foram avaliadas num estudo envolvendo o THC e células N2a/A β PPswe⁷. O THC a baixas concentrações e de forma dependente da dose revelou ser eficaz na redução dos níveis de péptido beta amilóide (A β) e demonstrou ainda ser capaz de interagir diretamente com o péptido A β , inibindo a sua agregação. Observou-se também capacidade na diminuição dos níveis totais de células glicogénio sintetase quinase 3 β (GSK-3 β : *Glycogen synthase kinase 3 β*) fosforiladas ou não, de uma forma dependente da dose e a baixas concentrações (2.5nM). Não houve registos de toxicidade nas concentrações utilizadas, o que permite o seu estudo futuro em modelos animais. (Cao et al., 2014)

⁷ “Swedish” Amyloid Precursor Protein Variant in Neuro2a (N2a) Cells

Estudos clínicos

Foram realizados dois ensaios clínicos com dronabinol oral (fármaco sintético à base de canábis), num deles a administração de 2.5mg/dia, resultou numa melhoria na anorexia e nos distúrbios comportamentais nos doentes com doença de Alzheimer severo; num outro observou-se redução da agitação noturna. Em nenhum dos estudos se registaram efeitos adversos sérios, por outro lado, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo empregando o THC em pacientes com demência não demonstrou quaisquer benefícios, embora Shelef et al tenham demonstrado que o óleo de canábis medicinal possa ser administrado com segurança em pacientes que sofrem de demência no Alzheimer. (Shelef et al., 2016)

Em 2017, Hergenrather realizou ensaios com a canábis para o tratamento da doença de alzheimer num lar de idosos na Califórnia. Os pacientes foram tratados com uma variedade de preparações: THC predominante (2.5-30mg/dose), CBD predominante e THCA, maioritariamente na forma de tinturas e confeções. Foi reportado um benefício significativo na poupança de fármacos neurolépticos, na agitação, no aumento de apetite, na agressão, na qualidade do sono, no humor, na procura de cuidados de saúde, na automutilação e no controlo da dor. (Russo, 2018) Outros estudos com a canábis no tratamento da doença de Alzheimer encontram-se descritos na tabela abaixo (tabela VIII)

Tabela VIII - Estudos clínicos realizados com a canábis na doença de Alzheimer. IMC -índice de massa corporal, CMAI - *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*.

Tipo de estudo	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Ensaio clínico randomizado, cruzado, 6 semanas	15	Placebo, THC (Marinol®), 2.5mg, 2x/dia	Aumento do IMC e decréscimo dos scores de CMAI c/ diminuição da severidade de distúrbios comportamentais. O THC administrado em primeiro lugar prolongou os efeitos até a toma do placebo.	(Volicer, Stelly, Morris, McLaughlin, & Volicer, 1997)
Estudo aberto, 2 semanas	5 (Alzheimer) + 1 (demência vascular)	THC, 2.5mg/dia	Efeitos benéficos na atividade motora noturna, agitação, apetite e irritabilidade com ausência de efeitos adversos.	(Walther, Mahlberg, Eichmann, & Kunz, 2006)
Ensaio clínico randomizado, 3 semanas	50 (demência e sintomas neuropsiquiátricos)	THC, 1.5mg, 3x/dia	Ausência de benefícios após administração de THC. A ausência de efeitos adversos indica que a dose foi sub-terapêutica, sendo necessário doses mais elevadas.	(Geke A.H. Van Den Elsen et al., 2015)

Em suma, os estudos da utilização da canábis na doença de Alzheimer são contraditórios. Volicer (Volicer, Stelly, Morris, McLaughlin, & Volicer, 1997) relata benefício do dronabinol nos distúrbios comportamentais nos pacientes com Alzheimer e Walther (Walther, Mahlberg, Eichmann, & Kunz, 2006) registra redução da atividade motora noturna e agitação em pacientes com demência severa.

Belendiuk et al (Belendiuk, Baldini, & Bonn-Miller, 2015) conclui também que há uma ausência de evidências suficientes para recomendar a canábis para o tratamento e que serão necessários mais estudos RCT que comparem a canábis administrada pelo fumo e por via oral

comparativamente ao placebo ou a tratamentos atuais, com amostras grandes o suficiente para detetar eficácia, segurança e tolerância da canábis.

Além disso, estes estudos futuros deveriam também abordar os efeitos de doses mais elevadas de THC na mobilidade nos pacientes com demência mais severa e nos pacientes com mais comorbidades que possam afetar o equilíbrio e a marcha. (Geke A.H. Van Den Elsen et al., 2015)

Tratamento da Doença de Parkinson

Os canabinóides são fármacos promissores com ação direcionada para os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a doença de Parkinson. Em primeiro lugar, a sua ação antioxidante pode ter a capacidade de controlar o stress oxidativo da mitocôndria que parece estar desregulado na doença de Parkinson. Em segundo lugar, a localização dos recetores de canabinóides nas regiões cerebrais que estão comprometidas na doença de Parkinson, com o globo pálido e a porção reticulada da substância negra, locais onde existe uma elevada expressão do recetor CB₁ no cérebro e de recetores canabinóides inotrópicos TRPV1. Em terceiro lugar, os canabinóides são fatores de pró-sobrevivência nos neurónios e protegem contra a morte celular induzida por oxidação. (Turner, Chueh, Ortiz, Stokes, & Small-Howard, 2017)

Estudos pré-clínicos

Dados obtidos com murganhos, tratados com reserpina, na doença de Parkinson, sugerem que os canabinóides possam atuar na redução da libertação de GABA mediada pelo D₂ no globo pálido interno (hiperatividade do globo pálido interno é uma possível causa da discinesia). (Maneuf, Crossman, & Brotchie, 1997)

O CBD demonstrou eficácia em modelos experimentais de parkinsonismo (exemplo: murganhos lesionados com 6-hidroxidopamina) através da ação por mecanismos antioxidantes independentemente dos recetores de canabinóides (García-Arencibia et al., 2007) e atenua também a distonia, mas não o tremor (P Consroe, Sandyk, & Snider, 1986) de acordo com a correlação positiva entre a taxa de N-acetilaspártato para a creatina total e os níveis de CBD

medidos no putámen/ globo pálido de consumidores recreativos de canábis. (Hermann & Schneider, 2012)

Estudos Clínicos

Três estudos incluindo um total de 49 participantes, examinou o uso dos canabinóides na doença de Parkinson. (Lim, See, & Lee, 2017) Todos os estudos foram classificados como tendo um risco desconhecido de viés.

Um ensaio cruzado, randomizado, de dupla ocultação e controlado por placebo examinou a possibilidade do efeito benéfico da canábis no tratamento de discinesias na doença de Parkinson. Uma titulação da dose de canábis (0.25mg/kg) com duração de quatro semanas foi realizada inicialmente para avaliar a segurança e a tolerabilidade de seis pacientes com discinesias relacionadas com a doença de Parkinson. Posteriormente realizou-se o ensaio sendo que dezanove pacientes receberam, de modo aleatório, o mesmo extrato de canábis, por via oral, seguido por placebo ou vice-versa. Como resultado, apesar da boa tolerabilidade da canábis, não se observaram efeitos pró ou anti parkinsonianos nem efeitos significativos nos sinais clínicos medidos pela Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) para a discinesia. Esta ineficácia pode estar relacionada ou com a falha de registo ao nível das pequenas alterações na discinesia, ou na sob-dosagem já que onze pacientes (65%) não atingiram a dose alvo. (Carroll et al., 2012)

Um ensaio controlado por placebo e randomizado incluiu vinte e um pacientes com doença de Parkinson sem demência ou distúrbios psiquiátricos de comorbidade. Três grupos de sete indivíduos, cada um recebeu placebo (75mg/dia) ou CBD (300mg/dia) via oral, por um período de seis semanas. As avaliações foram feitas ao início e na última semana do regime de dosagem. As variáveis principais de interesse foram avaliadas por *scores* com vista aos sintomas motores e gerais (UPDRS), bem-estar e qualidade de vida (PQD-39) e efeitos potencialmente neuroprotetivos (BDNF e H1-MRS). Foi observado apenas uma diferença significativa no score PDQ-39 entre o grupo de 300mg de CBD e o placebo, pelo que se concluiu que o CBD possuía o potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson sem comorbidades psiquiátricas, não se observaram efeitos adversos, nem

qualquer efeito neuroprotetivo ou motor do CBD. (Chagas et al., 2014) Outros estudos realizados no âmbito da doença de Parkinson são descritos na tabela IX.

Em conclusão, preparações de extratos de canábis por via oral não demonstraram benefícios comparativamente ao placebo na melhoria dos sintomas da doença de Parkinson. Apesar de alguns ensaios com nabilone sugerirem melhorias na discinesia, o tamanho pequeno da amostra e a falta de grupos de controlo limita a interpretação dos dados. Deste modo, existem evidências insuficientes de que haja um benefício do tratamento dos sintomas motores por parte dos canabinóides. (National Academies of Sciences, 2017), (Chagas et al., 2014)

Carrol (Carroll et al., 2012) também regista ausência de função terapêutica no tratamento das discinesias nos pacientes com doença de Parkinson como avaliado pelos scores UPDRS e que os modelos atuais não são sofisticados ou precisos o suficiente, além disso, existem argumentos teóricos para os agonistas canabinóides terem funções pró e anti parkinsónicas.

Lotan (Lotan, Treves, Roditi, & Djaldetti, 2014) por outro lado, regista melhorias tanto nos sintomas não motores como motores nos pacientes tratados com canábis, mas salienta que são necessários estudos maiores, controlados por placebo, e de dupla-ocultação realizados a longo prazo, tendo especial atenção ao potencial efeito de dependência provocado pelo fármaco.

O estudo piloto, multicêntrico retrospectivo realizado por Balash (Balash et al., 2017) concluiu que na maioria dos pacientes houve uma melhoria dos sintomas e que o tratamento era seguro, sem grandes efeitos adversos e que a extensão de uso e os efeitos registados dão apoio a um desenvolvimento mais extenso de fármacos derivados da canábis, mais seguros e eficazes.

Rafael Pereira Hartmann
 Canabinóides – Que indicações e contraindicações?

Tabela IX - Estudos clínicos realizados com a canábis para o tratamento da doença de Parkinson.

Tipo de estudo	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Estudo aberto não controlado	2	CBD	Exacerbações da hipocinesia e do tremor em repouso e melhoria dos movimentos distônicos.	(P Consroe et al., 1986)
Ensaio clínico aberto	5	cigarro de canábis	Ausência de benefícios no tremor ou noutra sintoma, quando o cigarro é fumado	(Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, 1990)
Estudo cruzado controlado por placebo, duplo cego	7	nabilone, via oral	Redução de discinesias induzidas por levodopa sem agravo da doença de Parkinson	(Crossman & Brotchie, 2001)
Estudo observacional	22	canábis	Melhoria significativa no tremor, rigidez, bradicinesia, sono e dor. Sem relevância de efeitos adversos. Necessários mais estudos c/ amostra maior.	(Lotan, Treves, Roditi, & Djaldetti, 2014)
Ensaio cruzado	9	nabilone (0.03mg/Kg)	Melhoria significativa da discinesia medida pela <i>Rush dyskinesia disability scale</i>	(Lim et al., 2017)
Estudo retrospectivo multicêntrico	-	-	Melhoria dos sintomas da doença de Parkinson nos estágios iniciais do tratamento sem efeitos adversos sérios	(Balash et al., 2017)

Tratamento da Epilepsia

Estudos pré-clínicos

Um estudo com murganhos avaliou os efeitos do CBD na epilepsia sugerindo que este atua pela inibição da expansão das crises no SNC através de uma ação nos mecanismos do GABA, no entanto é ineficaz nas convulsões e na letalidade causada pela estriçnina, um antagonista glicínico. (Paul Consroe, Benedito, Leite, Carlini, & Mechoulam, 1982)

O CBD demonstrou a capacidade de atuar nos recetores CB₁ de uma forma independente de modo a inibir a atividade epileptiforme *in vitro* e na severidade das crises convulsivas *in vivo*. (Jones et al., 2010) Jones et al (Jones et al., 2012) analisou a ação do CBD a diferentes concentrações em modelos de roedores com epilepsia, tanto no modelo agudo de pilocarpina na epilepsia do lobo temporal, como no modelo de penicilina nas crises parciais, verificando-se uma diminuição da percentagem de animais a sofrer de crises tónico-clónicas mais severas.

O canabidiverol (CBDV), outro constituinte canabinóide, foi também estudado, tendo sido demonstrado o seu potencial anticonvulsivante, pela supressão das crises convulsivas, em modelos animais de ratinhos epiléticos induzidos por pilocarpina e pentilenetetrazol (PTZ), numa dosagem de 50mg/kg. Além de não afetar a função motora normal, o CBDV foi bem tolerado quando coadministrado com outros fármacos antiepilépticos. O CBDV também suprimiu a atividade epileptiforme *in vitro*. (Hill et al., 2012)

Num modelo *in vitro* de atividade epileptiforme Iannotti (Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, 2014) observou que o CBD e o CBDV ativaram e dessensibilizaram rapidamente e de modo dependente da dose os recetores TRPV1, TRPV2 e TRPA1, sendo estes expressos numa grande extensão nos tecidos do hipocampo de murganhos. Pensa-se que participem na epilepsia e que possam estar envolvidos na redução da hiperatividade neuronal da mesma.

Estudos clínicos

Gloss & Vickrey (Gloss & Vickrey, 2014) realizaram um estudo de revisão de quatro ensaios clínicos randomizados (RCT: *randomized clinical trials*) em que comparavam os efeitos da adição de um canabinóide ou placebo aos fármacos antiepiléticos convencionais no tratamento da epilepsia resistente ao tratamento. Estes ensaios incluíram quarenta e oito pacientes e todos avaliaram os efeitos da adição do CBD a um anticonvulsivante, que foi continuado em todos os estudos. O resultado principal medido foi a eliminação de todas as crises epiléticas, contudo, todos estes estudos foram avaliados como sendo de baixa qualidade, por esta razão, os autores concluíram que não se poderiam retirar conclusões fiáveis sobre a eficácia e a segurança do CBD na epilepsia intratável. O estudo incluiu os ensaios realizados por Mechoulam (1978), Cunha (1980), Ames (1986) e Trembly (1990).

Cunha (Cunha et al., 1980) analisou a administração de CBD vs. placebo na epilepsia, num estudo dividido em duas fases. Numa primeira fase o CBD foi administrado durante trinta dias em oito voluntários saudáveis. Na segunda fase estudou a eficácia de 200 a 300mg de CBD vs placebo durante quatro meses e meio, noutra grupo de quinze participantes que sofriam de epilepsia do lobo temporal, com crises secundárias generalizadas e que não deixaram de tomar os seus antiepiléticos atuais. No final do estudo, todos os indivíduos a tomar o CBD demonstraram boa tolerância, sem sinais de toxicidade ou efeito adverso severo, além disso, quatro dos oito participantes a tomar CBD permaneceram quase livre das convulsões, três demonstraram melhorias parciais e apenas num deles o tratamento foi ineficaz.

Num ensaio, doze pacientes internados devido ao retardo mental com crises não controladas receberam três cápsulas de óleo de girassol (como placebo) ou óleo de girassol e 100mg de CBD na primeira semana (como tratamento). Durante as três semanas seguintes (semanas 2 a 4) os pacientes receberam duas cápsulas. Não houve diferenças na frequência de crises entre os dois grupos. O único efeito adverso foi uma tontura suave. (Ames & Cridland, 1986)

Dois estudos apresentaram dados obtidos por questionários aos pais representando um total de noventa e quatro crianças, com crises epiléticas refratárias, que passaram por um auto-tratamento com o CBD. O primeiro estudo envolveu uma coorte pequena de pacientes com 42% (8 de 19) a obter uma redução maior que 80% na frequência das crises com o tratamento do CBD. (Porter & Jacobson, 2013) O segundo, uma coorte muito maior com setenta e cinco pacientes pediátricos referiu 38% dos casos cujas crises alcançaram uma redução superior a 50%. (Press, Knupp, & Chapman, 2015)

Dos Santos (Dos Santos, Hallak, Leite, Zuardi, & Crippa, 2015) realizou uma revisão sobre os estudos das propriedades anticonvulsivantes dos fitocannabinóides e concluiu que estes possuem potentes efeitos anticonvulsivantes, especialmente o CBD e o CBDV, cujos efeitos são mediados pelo sistema endocanabinóide, contudo, os estudos humanos são limitados em número e qualidade, mas sugerem que o CBD tenha efeitos anticonvulsivantes na epilepsia adulta e juvenil e que seja bem tolerado após administração prolongada. Sugerem também que o CBD e o CBDV sejam testados em ensaios clínicos controlados e randomizados, especialmente na síndrome epilético infantil.

As descobertas de dez centros, aprovados para um ensaio da FDA, do fármaco Epidiolex[®] para as epilepsias resistentes ao tratamento avaliaram cento e vinte e três pacientes que estavam a receber uma terapia contínua com o CBD por doze semanas e demonstraram um decréscimo de 46% na frequência das crises enquanto que os pacientes com as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut mostraram, respetivamente, uma supressão de 51 e 52% das crises. (Devinsky et al., 2016)

Tzadok (Tzadok et al., 2016) realizou um ensaio aberto sem grupo controlo com setenta e quatro crianças e adolescentes com epilepsia intratável com uma formulação oral de CBD e THC na proporção de 20:1 por uma média de seis meses. Comparativamente ao padrão, 18% das crianças experimentou uma redução da frequência das crises na ordem dos 75 a 100%, 34% experimentou uma redução na ordem dos 50 a 75%, 12% relatou uma redução na ordem dos 25 a 50%, 26% referiu uma redução menor que 25% e 7% relatou que as crises se agravaram levando à descontinuação do tratamento com o canabinóide.

Uma das formas de epilepsia que se verificam na infância é a chamada síndrome epilética relacionada com uma infeção febril (do inglês: FIRES – *Febrile infection-related epilepsy syndrome*). Esta síndrome manifesta-se em crianças normais após uma doença febril e

apresenta-se numa fase aguda com um estado epiléptico super-refratário, todos os pacientes progridem para uma fase crónica com epilepsia refratária persistente. Os resultados clínicos desta síndrome resultam em distúrbios cognitivos, encefalopatia ou morte. Num estudo multicêntrico foram avaliadas sete crianças com FIRES que não respondiam aos fármacos antiepiléticos convencionais e que foram tratadas com canabidiol (Epidiolex® da GW Pharma). Após iniciarem o tratamento com o canabidiol, as crises epilépticas de 6 dos 7 pacientes melhoraram em frequência e duração e uma média de quatro fármacos antiepiléticos foram retirados do esquema terapêutico (tabela X). Atualmente cinco crianças estão em ambulatório, uma caminha com assistência, quatro falam e uma morreu devido à falha de diversos órgãos resultante da longa exposição ao isoflurano (terapêutica alternativa administrada antes do início com o canabidiol). O canabidiol pode, de acordo com os resultados, ser um tratamento possível no FIRES, embora sejam necessários mais estudos clínicos. (Gofshiteyn et al., 2017)

Tabela X - Fármacos antiepiléticos antes e após o tratamento com o canabidiol em 5 dos 7 pacientes com FIRES. Adaptado de (Gofshiteyn et al., 2017)

Fármaco antiepilético	1		2		3		4		5	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Levetiracetam	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Ácido valproico	X		X		X		X		X	
Fenobarbital	X	X	X		X		X	X	X	
Fenitoína	X		X				X	X	X	
Topiramato	X	X	X						X	
Lacosamina	X		X				X			
Clobazam	X				X	X	X	X	X	X
Oxcarbazepina					X					
Carbamazepina									X	
Clonazepam					X					
Felbamato					X					
Rufinamida									X	X
Zonisamida					X					
Lamotrigina					X	X				

Stockings (Stockings et al., 2018) realizou um estudo de revisão que incluiu seis ensaios clínicos, envolvendo 555 pacientes e trinta estudos observacionais, envolvendo 2865 pacientes, avaliaram o CBD na epilepsia intratável (especialmente em crianças). Todos os participantes cuja idade média era de 13 anos, possuíam uma forma rara de epilepsia que não respondia ao tratamento com outros fármacos antiepiléticos. Uma análise combinada demonstrou que o CBD

foi mais eficaz que o placebo na redução da frequência das crises em mais de 50% e na melhoria da qualidade de vida, sendo também mais eficaz em controlar completamente as crises. O risco de efeitos secundários (tonturas e náuseas) foi 24% mais elevado no CBD que no placebo. Efeitos adversos mais sérios ocorreram numa frequência de 2:1 para o CBD e o placebo respetivamente. Os dados combinados de dezassete estudos observacionais indicaram que a frequência de crises diminuiu para mais de 50% em metade dos pacientes e desapareceram em 8.5% e em doze estudos observacionais metade dos pacientes obtiveram uma melhoria na qualidade de vida. Outros estudos com a canábis para a epilepsia estão incluídos na tabela XI.

Tabela 1 – Estudos clínicos realizados com a canábis medicinal para o tratamento da epilepsia e distúrbios associados.

Tipo de estudo	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Ensaio randomizado, controlado por placebo, 3 meses	9	CBD, 200mg; placebo; medicação habitual	Ausência de crises em 2 dos 4 pacientes tratados com CBD. Nos cinco pacientes tratados c/ placebo não houve melhorias. Sem efeitos tóxicos.	(R Mechoulam & Carlini, 1978)
Ensaio simples cego (6 meses) + Duplo cego, cruzado, controlado por placebo (+12 meses)	12	Placebo; 300mg CBD ou placebo	Redução na frequência das crises	(Trembly & Sherman, 1990)
Estudo de caso	Rapariga, 5 anos, Dravet	Elevado rácio CBD:THC (<i>Charlotte's Web</i>)	Após alguns meses, redução superior a 90% na frequência das crises	(Maa & Figi, 2014)
Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, 14 semanas	Lennox-Gastaut	CBD, placebo	Elevada percentagem de redução da frequência mensal de crises atónicas, não atónicas e totais	(Thiele et al., 2018)

Em suma, os resultados de vários estudos com CBD na epilepsia em crianças são altamente promissoras (Tzadok et al., 2016) O CBD e o CBDV têm demonstrado efeitos

anticonvulsivantes *in vitro* e *in vivo* e pelo menos um estudo de dupla-ocultação sugere que o CBD reduza a frequência das crises e é bem tolerada nos pacientes epiléticos adultos. Além disso, ambos têm demonstrado propriedades anticonvulsivantes em diversos modelos pré-clínicos de crises e produzido poucos efeitos adversos motores. Assim, o CBD e o CBDV poderiam ser eficazes numa variedade de síndromes epiléticos e podem ser menos tóxicos que os fármacos antiepiléticos atualmente disponíveis. (Dos Santos et al., 2015)

Por outro lado, dado o pequeno número de ensaios clínicos com pacientes e a qualidade dos dados disponíveis não podem ser retiradas conclusões fiáveis dos estudos disponíveis com vista aos possíveis usos terapêuticos dos fitocannabinóides nos síndromes epiléticos específicos como fármacos isolados ou como tratamentos adjuvantes. (Dos Santos et al., 2015) Deste modo, muitos estudos (Devinsky et al., 2016; Dos Santos et al., 2015; Gloss & Vickrey, 2014; Gofshteyn et al., 2017; Stockings et al., 2018; Tzadok et al., 2016) indicam a necessidade de se realizarem mais ensaios bem desenhados, prospetivos, controlados, randomizados, de longa duração, com dosagem e resultados clínicos bem definidos e com o CBD administrado numa forma padronizada para caracterizar o perfil de segurança e a verdadeira eficácia do composto em diferentes populações de crianças e adultos com epilepsia.

Tratamento da síndrome de Tourette

Estudos clínicos

Koppel (Koppel, 2015), no seu estudo de revisão sistemática, avaliou o uso dos canabinóides no tratamento de distonias e discinesias na doença de Parkinson e doença de Huntington e tiques no síndrome de Tourette, tendo observado que para o último, os estudos demonstraram melhorias e, nalguns casos, sem exacerbações neurológicas.

Um ensaio cruzado, controlado por placebo, envolvendo 12 pacientes com a síndrome de Tourette e a receber uma única dose de 5 a 10mg de THC, baseado no peso corporal, registou uma eficácia significativa no tratamento dos tiques e do comportamento obsessivo-compulsivo, tendo como referência a *Syndrome Symptom List*. Os efeitos adversos foram suaves, sendo que cinco pacientes registaram cefaleia, alterações de humor e tonturas. Noutro ensaio de 6 semanas do mesmo grupo de pesquisa, com 24 pacientes com a síndrome aos quais foram administrados

10mg de THC por dia, *per os* observou-se uma redução significativa dos tiques comparativamente ao placebo. (Lim et al., 2017)

Abi Jaoude (Abi-Jaoude, Chen, Cheung, Bhikram, & Sandor, 2017) realizou um estudo retrospectivo avaliando a eficácia e tolerância da canábis em 19 adultos com síndrome de Tourette, observando uma redução na ordem dos 60% dos *scores* dos tiques e uma tolerância satisfatória, embora não se excluam efeitos secundários na maioria dos participantes.

Um outro estudo de caso (Pichler, Kawohl, Seifritz, & Roser, 2019) de uma mulher a sofrer de síndrome de Tourette resistente ao tratamento, demonstrou melhorias significativas e rápidas na Escala de *Yale Global Tic Severity*, após administração diária de 10mg de THC em associação com 20mg de CBD, com melhorias na severidade e frequências dos tiques, após dois meses de tratamento. Mais recentemente, o estudo de Szejko (Szejko, Jakubovski, Fremer, & Müller-Vahl, 2019) apresentou um caso de um rapaz de 12 anos com síndrome de Tourette que foi tratado com sucesso com uma combinação de 0,02g de canábis medicinal vaporizada e THC oral puro (Bedrocan[®] - 22% THC: 1% CBD), resultando numa remissão imediata e quase completa dos tiques. Um posterior aumento dos tiques levou à administração de doses mais elevadas, 0,1g de canábis por dia associado a gotas de THC em óleo, por via oral, correspondendo a uma dose diária máxima de 12.5mg de THC, resultando numa redução mais marcada dos tiques. Neste estudo, a canábis mostrou ser eficaz e segura no tratamento dos tiques, no entanto, é necessário um seguimento a longo prazo para confirmar os efeitos benéficos do tratamento.

Em conclusão, a canábis parecer ser uma boa opção de tratamento para os tiques e sintomas associados, no entanto, embora se tenham registado melhorias, alguns pacientes persistem na toma de outras medicações além da canábis. Apesar da boa tolerância, alguns efeitos adversos são comuns. Para melhor caracterização dos benefícios e riscos, são necessários mais estudos prospetivos, bem controlados e desenhados. (Abi-Jaoude et al., 2017) O método de inalação da canábis, por vaporização demonstrou reduções imediatas dos tiques não se tendo registado efeitos adversos. (Szejko et al., 2019)

Existem também evidências limitadas de que as cápsulas contendo THC sejam um tratamento eficaz para a melhoria dos sintomas de Tourette (National Academies of Sciences, 2017), contudo, num estudo posterior foi descrito uma ausência de redução significativa dos sintomas após administração de dronabinol (THC sintético puro) ou de extratos de canábis ricos

em THC. A melhoria dos sintomas de tiques e a redução da sua severidade só foi verificada com a administração de uma tintura de canábis padronizada contendo THC e CBD num rácio de 1:2, o que se pode supor que os efeitos benéficos possam ser devido a presença de CBD e do efeito entourage entre ambos os canabinóides. (Pichler et al., 2019)

Tratamento da doença de Huntington

Estudos pré-clínicos

Aiken (Aiken, Tobin, & Schweitzer, 2004) avaliou os efeitos protetivos do CBD num modelo de cultura celular de doença de Huntington, onde a indução do gene mutado huntingtin pelas células vai promover uma extensa e rápida morte celular. O CBD e os outros canabinóides testados (8-THC, 9-THC, e canabinol) demonstraram uma proteção na ordem dos 51 a 84% contra a morte celular induzida pela expressão do gene huntingtin, o que segundo os autores revela uma capacidade de proteção por mecanismos antioxidantes.

Em ensaios com animais modelo, o estudo do ácido 3-nitropropiónico (3-NP), um inibidor do complexo II da cadeia respiratória que induz a uma lesão estriatal, é relevante na doença de Huntington (Brouillet, Jacquard, Bizat, & Blum, 2005), pois este quando administrado nos ratos, vai reduzir o GABA e os níveis de mRNA para as enzimas antioxidantes superóxido dismutase 1 (SOD-1) e 2 (SOD-2). Por outro lado, a presença do CBD reverte ou atenua estas alterações induzidas pelo 3-NP e os seus efeitos neuroprotetores não são bloqueados pela administração de antagonistas dos recetores CB1, TRPV1 ou A2A. (Sagredo, Ramos, Decio, Mechoulam, & Fernández-Ruiz, 2007) A administração de Sativex[®] também atenua as alterações moleculares, histológicas e neuroquímicas induzidas pelo 3-NP. (Sagredo et al., 2011) Foi observado que a administração de malonato levava à lesão estriatal através da apoptose e de eventos inflamatórios relacionados com a ativação da glia e que o Sativex[®] possui um efeito protetivo não só pela redução da expressão aumentada do gene iNOS induzido pelo malonato, mas também pela atenuação das alterações induzidas pelo malonato, nomeadamente o edema aumentado, a redução do número de células sobreviventes, melhoria do número de células degenerativas, forte ativação da glia e aumento da expressão de marcadores inflamatórios (iNOS e IGF-1) (Sagredo et al., 2011; Valdeolivas, Satta, Pertwee, Fernández-Ruiz, & Sagredo, 2012)

Estudos clínicos

Num ensaio clínico controlado realizado por Consroe (Paul Consroe et al., 1991), os pacientes com doença de Huntington foram tratados com CBD por seis semanas, não resultando numa diminuição significativa dos indicadores de coreia, no entanto também não se observou nenhuma toxicidade.

Para as discinesias da doença de Huntington, os canabinóides mostraram ter um efeito sem resposta dependente da dose. (Koppel, 2015) López-Sendón (López-Sendón Moreno et al., 2016) explica que a elevada tolerabilidade do Sativex e a ausência de alterações clínicas na sintomatologia da doença de Huntington estivessem relacionadas com o uso do fármaco em estádios muito tardios da doença, quando o número de recetores CB1 está elevadamente reduzido. Neste sentido, o uso de canabinóides nos estágios mais precoces poderá maximizar tanto os eventos adversos como a resposta clínica. Outros estudos clínicos encontram-se resumidos na tabela abaixo (tabela XII).

Para a doença de Huntington, os resultados dos vários estudos são inconsistentes e contraditórios devido à presença de evidências científicas de baixa qualidade. Devido ao risco de viés, a eficácia dos canabinóides não é clara nos ensaios, além disso estes estudos apresentam metodologia inadequada tais como: 1) tamanho de amostra pequenos, 2) variação nas formulações e doses dos canabinóide e 3) descrição inadequada da ocultação (*blinding*), o que por sua vez, limita a potencial utilidade clínica. (Lim et al., 2017)

Em suma, são necessários mais ensaios clínicos bem elaborados, controlados por placebo e de dupla-ocultação para estabelecer definitivamente a sua eficácia terapêutica e os efeitos sintomáticos dos canabinóides para a distonia na doença de Huntington (Paul Consroe et al., 1991; Saft et al., 2018) e que avaliem também os efeitos das várias doses e da segurança a longo prazo para apoiar as descobertas atuais. (Lim et al., 2017)

Tabela 2 — Resumo dos estudos clínicos para o tratamento da doença de Huntington. MQCSC – *Marsden and Quinn's Chorea Severity Scale*, UHDRS – *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

Tipo de ensaio	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
-	7	Sativex®, dronabinol, nabilone	Melhorias nos sintomas motores (distonias e tiques) e nos distúrbios comportamentais (< irritabilidade e apatia)	Saft, 2018
Ensaio cruzado, 6 semanas	15	CBD, 10mg/Kg, 2xdia	Sem diferenças significativas entre placebo e CBD na severidade da coreia medido pelo MQCSC ⁸	Lim et al., 2017
Ensaio cruzado	25	Nabilone, 12 sprays/dia	Ausência de eficácia no tratamento, medido pela escala UHDRS ⁹	(López-Sendón Moreno et al., 2016)
Ensaio cruzado controlado por placebo, 10 semanas	-	Nabilone, 1-2mg, 1-2x/dia	eficácia significativa no tratamento, medido pelo UHDRS	(Curtis, Mitchell, Patel, Ives, & Rickards, 2009)

Estudos adicionais com duração mais longa são provavelmente mais eficazes que os estudos cruzados. O uso de outros canabinóides incluindo agonistas CB1 e CB2 com diferentes raios poderão exercer diferentes efeitos e também os agonistas dos recetores TRPV1, visto que estes não parecem desaparecer com a progressão da doença. (López-Sendón Moreno et al., 2016)

⁸ *Marsden and Quinn's Chorea Severity Scale (MQCSC)*

⁹ *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)*

Tratamento da ansiedade

Estudos pré-clínicos

Para o tratamento da ansiedade, alguns estudos pré-clínicos realizados encontram-se descritos na tabela XIII.

Tabela XIII – Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na ansiedade.

Tipos de estudo	Preparação	Resultado	Referência
<i>In vivo</i> , ratos	CBD e diazepam	Equivalente ao diazepam na redução de úlceras de estresse	(Musty, 1984)
<i>In vivo</i> , ratos, <i>elevated plus maze</i>	CBD e diazepam	Redução do tempo despendido nos braços fechados	(Guimaraes, Chiaretti, Graeff, & Zuardi, 1990)
<i>In vivo</i> , ratos, teste espacial	4 µg/kg HU 210 (agonista recetor CB1)	Efeito ansiolítico ou indutor de ansiedade depende do contexto onde ocorre administração	(Navarro et al., 1997)
<i>In vivo</i> , ratos, modelo caixa luz/ sombra	Ensaio 1: 0.3mg/Kg THC Ensaio 2: 0.03 e 0.1mg/Kg THC Ensaio 3: 4 a 5mg/Kg THC	No ensaio 1: THC reduz ansiedade; No ensaio 2: sem efeitos; No ensaio 3: THC induz ansiedade	(Valjent & Maldonado, 2000)

Tabela XIII- Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na ansiedade. (cont.)

Tipos de estudo	Preparação	Resultado	Referência
<i>In vivo</i> , ratos knockout CB1 e ratos <i>wild type</i> , modelo caixa luz/sombra		Ratos knockout CB1 mais tempo na sombra (Mais ansiosos) <i>vs wild type</i> ; Sistema do recetor CB1 está envolvido no controlo dos comportamentos emocionais (medo e ansiedade)	(Martin, Ledent, Parmentier, Maldonado, & Valverde, 2002)
<i>In vivo</i> , ratos	THC	Administração de baixa concentração de THC no córtex pré-frontal promove efeito ansiolítico; Administração na amígdala basolateral induz ansiedade	(Long et al., 2010; Rubino et al., 2008)
<i>In vivo</i> , ratos pré-adultos	THC	A exposição crónica ao THC induz um fenótipo do tipo depressivo na idade adulta	(Realini et al., 2011; Rubino & Parolaro, 2008)

Rodgers (Rodgers, Haller, Halasz, & Mikics, 2003) testou os ratos com *knockout* para o CB₁ e os ratos *wild type* no *elevated-plus maze* sob dois parâmetros: escuridão e claridade, sendo que no último tem demonstrado induzir uma elevada ansiedade. Observaram que não havia diferenças ou indicações de atividade indutora de ansiedade na condição de baixa claridade entre os dois tipos de ratos testados. Contudo, na condição de elevada claridade, os ratos com o *knockout* para o CB₁ permaneciam mais tempo nos braços fechados do labirinto e menos tempo nos braços abertos do mesmo, comparativamente aos ratos *wild type*, o que fornece uma forte evidência de que o sistema recetor CB₁ está envolvido no controlo da ansiedade.

Campos et al (Campos & Guimarães, 2008) e Zanelati et al (Zanelati, Biojone, Moreira, Guimarães, & Joca, 2010) observaram que as propriedades ansiolíticas do CBD são mediadas pelos recetores pós sinápticos 5HT_{1A} e que este atenua as respostas autonómicas agudas associadas ao estresse nos ratos facilitando a neurotransmissão através deste recetor. (Fogaça,

Reis, Campos, & Guimarães, 2014) Da mesma maneira induz uma redução dos efeitos indutores de ansiedade do estresse e facilita a extinção das memórias indutoras de medo em ratos, neste caso através da ativação indireta dos recetores CB₁. (Bitencourt, Pamplona, & Takahashi, 2008)

Estudos clínicos

Estudos efetuados até à data demonstram ser paradoxais, uma vez que, até certas concentrações de THC, a canábis exerce um efeito ansiolítico, mas quando se aumentam as concentrações plasmáticas podem surgir efeitos adversos promovendo estados ansiosos.

Um estudo duplo cego randomizado analisou o impacto da administração de 600mg de CBD num grupo de 24 voluntários, que sofriam de distúrbio de ansiedade social generalizada. Incluiu-se, ainda no mesmo estudo, um grupo de voluntários saudáveis que não receberam qualquer tratamento e um grupo de indivíduos que também sofriam do mesmo distúrbio, mas que receberam placebo em vez de CBD. Todos os grupos realizaram um teste de simulação de discurso público para induzir a ansiedade. O grupo que efetuou o pré-tratamento com CBD demonstrou uma redução na ansiedade, no défice cognitivo e no desconforto na *performance* do discurso comparativamente ao placebo que, como esperado, obteve valores elevados para esses parâmetros. Não houve diferenças significativas entre o grupo saudável e o tratado com o CBD, o que significa que CBD pode ser um tratamento potencial para a ansiedade social generalizada. (Bergamaschi et al., 2011) Outros estudos clínicos para o tratamento da ansiedade estão resumidos na tabela XIV.

Tabela XIV - Resumo dos estudos clínicos para o tratamento do distúrbio de ansiedade social generalizada (DASG).

Tipo de ensaio	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Ensaio cruzado	10 pacientes masculinos, DASG	CBD, 400mg	Redução significativa da ansiedade	(José Alexandre S. Crippa et al., 2011)
Ensaio duplo cego	20, DASG	nabilone, 1mg, 2x dia,(28dias)	Melhoria da ansiedade medida pelo HRS ¹⁰	(Fabre & McLendon, 1981)
Ensaio cruzado	8,saudáveis, historial consumo canábis	CBD	Atenuação da ansiedade induzida por THC	(A W Zuardi, Shirakawa, Finkelfarb, & Karniol, 1982)

Em comparação aos fármacos atualmente disponíveis, o CBD possui a vantagem de ter um rápido início de ação e a ausência de efeitos adversos tanto na administração aguda como crónica nos indivíduos saudáveis (José Alexandre S. Crippa et al., 2011)

O tratamento repetido com CBD também não desenvolve tolerância ou dependência e possivelmente reduz os comportamentos de procura de fármacos. (Hayakawa et al., 2007; Morgan, Freeman, Schafer, & Curran, 2010; Parker, Burton, Sorge, Yakiwchuk, & Mechoulam, 2004; Ren, Whittard, Higuera-Matas, Morris, & Hurd, 2009)

Contudo, ainda são necessários ensaios clínicos controlados por placebo, de dupla-ocultação e randomizados com amostragens mais extensas e uso crónico para confirmação e uma vez que os efeitos do CBD são bifásicos, permanece um desafio determinar os intervalos adequados de tratamento para cada distúrbio e assim futuras investigações são desejáveis com o fim de definir os mecanismos de ação precisos do CBD nos diferentes distúrbios de ansiedade. (Bergamaschi et al., 2011)

Os efeitos do CBD são bifásicos, ou seja, paradoxalmente a canábis ajuda a reduzir a ansiedade, mas a ansiedade aguda também pode ser um efeito adverso proveniente do uso da canábis, dependendo assim da dose de canábis administrada. Baixas doses de agonistas dos recetores de canabinóides possuem efeitos ansiolíticos, ao passo que, doses elevadas produzem

¹⁰ HRS – Hamilton Rating Scale

um efeito gerador de ansiedade e ativam o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical. (A. Crippa et al., 2009)

São necessários mais estudos para estimar o impacto a longo prazo do uso da canábis nos distúrbios de ansiedade, uma vez que, apenas alguns estudos prospectivos foram realizados e estes têm-se baseado em auto-registos do uso de canábis. (José Alexandre S. Crippa et al., 2011)

3.4.3 Sistema Digestivo

Os recetores CB₁ estão localizados nas fibras nervosas e nas sinapses ao longo da parede do intestino, mas mais densamente, nos plexos mientéricos e submucosais do sistema nervoso entérico. (Abalo, Vera, López-Pérez, Martnez-Villaluenga, & Martín-Fontelles, 2012) São expressos no cólon humano, sendo, portanto, o epitélio do cólon bioquimicamente e funcionalmente responsivo aos canabinóides. A expressão aumentada de recetores CB₂ epiteliais na doença do cólon irritável implica um papel imunomodulador que pode ter um impacto na imunidade da mucosa. (fig. 41) O sistema endocanabinóide possui funções protetoras no TGI e defende contra inflamações e secreções gástricas e entéricas anormalmente elevadas sob distúrbios fisiopatológicos. (Goyal et al., 2017)

Vários estudos pré-clínicos relatam o envolvimento dos endocanabinóides em muitas funções do sistema digestivo, tais como produção de ácido gástrico, náusea e emese, ingestão de alimentos, sensação visceral, motilidade gastrointestinal, fibrogénese hepática e inflamação intestinal, no entanto, existe muita pouca evidência clínica que demonstre tanto um efeito benéfico como prejudicial da canábis medicinal para os distúrbios digestivos. (Abalo et al., 2012; Gerich et al., 2014), contudo a canábis foi utilizada, no passado, no tratamento de distúrbios GI tais como, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, controlando os movimentos intestinais na esclerose múltipla e fornecendo alívio nos sintomas da doença de Crohn, na síndrome do intestino irritável e em outros distúrbios GI inflamatórios. (Goyal et al., 2017)

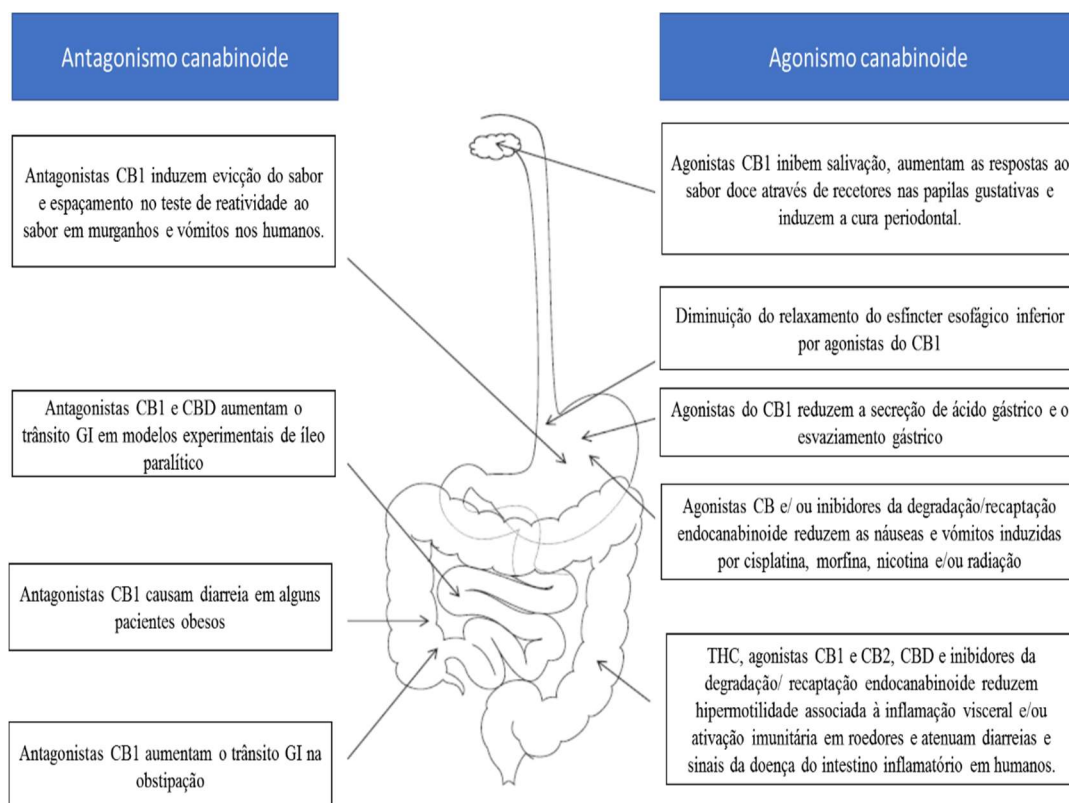


Figura 41- Efeitos dos canabinóides nos diferentes órgãos do sistema digestivo. Adaptado de (Abalo et al., 2012)

Náuseas e vômitos

Estudos pré-clínicos

As náuseas e vômitos são um dos efeitos secundários mais comuns nos pacientes a tratados com quimioterapia (75% dos pacientes com cancro) e estão associados à descontinuação da terapêutica, à ansiedade, e à depressão. Os receptores CB₁ são encontrados em todas as regiões do cérebro, especialmente no complexo vagal dorsal do tronco encefálico que está envolvido nos vômitos. (Goyal et al., 2017)

O THC, a anandamida, o 2-AG e os bloqueadores da degradação destes têm demonstrado efeitos anti-eméticos de modo dependente da dose e da espécie (Parker, Rock, & Limebeer, 2011) nos canais TRPV1 (Sharkey et al., 2007), nos receptores CB₁ (Van Sickle et al., 2001) e provavelmente nos receptores CB₂ localizados nas áreas do cérebro envolvidos com os vômitos. (Van Sickle et al., 2005)

Parker et al (Parker, Kwiatkowska, & Mechoulam, 2006) e Rock et al (Rock et al., 2012) observaram nos seus estudos a capacidade do CBD em reduzir as náuseas no *Suncus murinus* (musarinho cinzento doméstico) sugerindo uma alternativa viável no controlo das náuseas e vómitos em humanos.

O CBD é caracterizado por não ser psicotrópico e de baixa afinidade para os recetores CB₁ e CB₂, possuindo um efeito bifásico nos vómitos uma vez que a elevadas doses potencia o efeito e a baixas doses inibe as toxinas induzidas pelo vómito e pelas náuseas neste animal modelo. (Parker et al., 2011) Duran (Duran et al., 2010) demonstra também um resultado positivo quando o CBD é associado com o THC.

Em animais modelo, os canabinóides inibem o vómito quando se administra agentes indutores de vómito (exemplo: cisplatina, morfina e radiação) ou quando o vómito é derivado do enjoo de movimento. Além disso, atenuam as respostas não eméticas aos estímulos eméticos nos roedores. (Parker et al., 2011)

Contudo, o uso terapêutico permanece insatisfatório nos vómitos devido ao risco de efeitos adversos centrais severos (ansiedade, depressão e alucinações) que nos animais modelo tomam a forma da téttrade dos canabinóides (analgesia, catalepsia, hipotermia e hipolocomoção), mas que podem ser evitados através do uso de baixas doses de canabinóides, apesar de nestas baixas concentrações não expressarem os efeitos desejáveis na motilidade GI. (Abalo et al., 2012)

Estudos clínicos

Em humanos, o THC demonstrou uma eficácia ligeiramente superior a nível fisiológico e psicológico, no alívio dos sintomas de náuseas e vómitos causados pela radioterapia, quando administrado por via oral comparativamente à proclorperazina. Foi verificado que o THC também estimulava o apetite nos pacientes que sofrem de anorexia causada pelos agentes quimio- ou radioterápicos. (Ungerleider, Andrysiak, & Fairbanks, 1984)

Todaro num estudo de revisão (Todaro, 2012) analisou diversos trabalhos desenvolvidos no alívio das náuseas e vómitos causados pela quimioterapia com a aplicação dos canabinóides, contudo, concluiu que a canábis medicinal não deve ser indicada como opção de tratamento para pacientes com cancro, até que hajam mais dados de estudos controlados e os assuntos

legais sejam resolvidos. Atualmente existem diversas opções para o tratamento das náuseas e vômitos, tais como: haloperidol, metoclopramida, olanzapina, fenotiazinas, benzodiazepinas e o ondansetron, sendo o último, o primeiro antagonista dos recetores 5-HT₃ aprovados para esta indicação. Os canabinóides têm, ao longo dos anos, demonstrado serem eficazes no tratamento das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia embora, muitas *guidelines* não os categorizem como agentes de primeira linha, são normalmente recomendados quando todos os outros antieméticos não tenham sido eficazes.

Uma meta-análise, com inclusão de 23 ensaios controlados e randomizados, comparou o uso dos canabinóides vs placebo ou antieméticos convencionais, concluindo-se que a canábis pode ser útil no tratamento da CINV (*Chemotherapy induced nausea and vomiting*) refratária¹¹ de acordo com as evidências obtidas. (Smith, 2015)

Com base nos resultados dos estudos as *guidelines do National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam o dronabinol, para: a antiemese, as náuseas e vômitos de *breakthrough*¹², após o uso das *guidelines* direcionadas aos agentes antieméticos profiláticos. Este tipo de CINV normalmente requer um tratamento imediato ou a utilização de antieméticos adicionais de resgate. (Shead, Hanisch, Corrigan, & Clarke, 2016), (Navari, 2015)

Apetite

Estudos clínicos

Estudos em humanos sugerem uma possível função da canábis na estimulação do apetite através da ativação dos recetores CB₁, expressos no hipotálamo que, por sua vez, regulam o equilíbrio de energia. (Addy et al., 2008) Foltin et al (R W Foltin, Fischman, & Byrne, 1988) e Mattes et al (Mattes, Engelman, Shaw, & Elsohly, 1994) notaram que nos indivíduos saudáveis, que fumavam canábis, havia um elevado consumo de alimentos e ingestão de calorias acima dos 40% de peso corporal comparativamente ao placebo.

¹¹ CINV refratária ocorre quando os pacientes desenvolvem uma CINV durante ciclos subsequentes da quimioterapia quando a profilaxia antiemética não tenha sido bem-sucedida no controlo da CINV em ciclos anteriores. (Navari, 2015)

¹² Náuseas e vômitos de *breakthrough*: Induzidos pela quimioterapia, que ocorrem num espaço de tempo de cinco dias após administração do agente quimioterápico.

Outros estudos (Beal et al., 1995, 1997; Grotenhermen & Müller-vahl, 2012; Haney et al., 2007; Haney, Rabkin, Gunderson, & Foltin, 2005; Lutge EE, 2013) reportaram uma melhoria da anorexia relacionada com a SIDA com a utilização de dronabinol que, em doses elevadas leva a um aumento de peso, efeito este que é dependente da dose, já que doses mais elevadas estão associadas a um ganho de peso de mais de 1kg em quatro dias.

Dois ensaios controlados por placebo em doentes com anorexia relacionada à SIDA demonstraram que o fumo da canábida, com uma concentração de 2 a 4% de THC, três vezes por semana, levava ao aumento da ingestão de alimentos e do peso corporal e que este aumento era mais acentuado se a canábida fosse fumada quatro vezes por dia (Haney et al., 2007, 2005) Outro ensaio controlado, duplo cego e randomizado reporta que pacientes tratados com THC oral relataram uma melhoria no sabor dos alimentos e um aumento do apetite e na ingestão de proteína. (Brisbois et al., 2011). Contudo, numa meta-análise recente, os autores concluíram as evidências limitadas para que sejam feitos uma associação entre o dronabinol e o ganho de peso, aumento do apetite e maior percentagem de gordura corporal. (Whiting et al., 2015)

Pâncreas

Estudos pré-clínicos

A relação entre a canábida e o pâncreas ainda não é totalmente conhecida. Ambos os recetores CB₁ e CB₂ estão presentes no pâncreas com baixos níveis de expressão. No entanto, a expressão é aumentada durante a inflamação. Pensa-se que a ativação dos recetores CB₁ tenha um efeito fibrogénico no pâncreas, ao passo que a ativação dos recetores CB₂ induza um efeito contrário. Embora diversos estudos revelem que a canábida tem um papel indutor da pancreatite aguda, não existem ensaios randomizados sobre o efeito da canábida nesta patologia, para além disso um estudo elaborado pela *National Surveys on Drug Use and Health* mostrou que o risco de se desenvolver uma pancreatite aumenta com o uso de canábida e, que este risco está diretamente relacionado com a duração de utilização. Mais recentemente um estudo randomizado duplo cego relatou que uma única dose de 8mg de dronabinol, um THC puro, não resultou no alívio da dor abdominal persistente, devido à pancreatite crónica. (Goyal et al., 2017)

Fígado

Estudos pré-clínicos

Os canabinóides estão também envolvidos nos distúrbios hepáticos. Vários estudos sugerem que a ativação dos recetores CB₁ é esteatogénica e que o seu antagonismo suprime a esteatose na hepatite C. A ativação dos recetores CB₁ aumenta a lipogénese, diminui a beta-oxidação dos ácidos gordos e induz a hiperfagia. A ativação dos recetores CB₂ está principalmente associada com a resistência à insulina e protege contra o desenvolvimento da fibrose hepática. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a inibição da expressão do recetor CB₁ tanto por ratos com o gene *knockout* para o CB (CB^{-/-}) como pelo antagonismo do recetor CB₁ através do antagonista SR141716 protege contra o desenvolvimento da fibrose hepática induzida por álcool. (Goyal et al., 2017)

Motilidade Gastro – Intestinal

Estudos pré-clínicos

Um estudo *in vivo* realizado por Pinto (L. Pinto et al., 2002) verificou que o SR 141716A, um potente antagonista endógeno competitivo dos recetores CB₁ que, normalmente, é expresso nos intestinos humanos era capaz de reforçar ambas as atividades motoras fásicas e tónicas no músculo liso longitudinal do colón, sugerindo que possa ter um efeito antagonista dos agonistas endógenos dos recetores CB₁ ou uma ação agonista nestes recetores, indicando um papel neuromodulador dos canabinóides no sistema GI.

Pensa-se que a principal causa da doença do refluxo ácido gastroesofágico seja o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (TLESR: *transient lower esophageal sphincter relaxation*) despoletado pela distensão gástrica pós-prandial. Deste modo, Lehmann (Lehmann et al., 2002) realizou um estudo em cães, utilizando o WIN 55,212-2, um agonista CBR, sozinho e em combinação com o SR141716A e o SR144528, um antagonista dos recetores CB₁ e CB₂ respetivamente. Foi observado que o WIN55,212-2 inibiu em 80% a ocorrência de TLESR após a carga gástrica, a latência ao primeiro TLESR foi prolongado após a carga e a ocorrência de deglutição foi reduzida. O antagonista do recetor CB₁ reverteu os efeitos do WIN 55,212-2, contudo, o mesmo não aconteceu com o antagonista do recetor CB₂,

verificando-se que o recetor CB₁ media exclusivamente a ação do WIN 55,212-2 e que a ativação deste inibe o TLESR.

Em estudos com roedores, Aviello (G. Aviello, Romano, & Izzo, 2008) refere que os agonistas dos recetores de canabinóides (anandamida, THC, WIN55,212-2, CP55,940 e o canabinol) reduzem a motilidade gástrica e que este efeito é antagonizado pelo rimonabant, um antagonista dos recetores CB₁, no entanto, o mesmo efeito não é revertido pelo SR144528 que antagoniza os recetores CB₂. (Krowicki, Moerschbaecher, & Winsauer, 1999), (Di Marzo et al., 2008), (Landi et al., 2002), (Izzo et al., 1999)

Num estudo em ratos-controlo com motilidade intestinal normal e em ratos com inflamação intestinal cuja hipermotilidade foi induzida com óleo de croton (fig. 42) avaliou-se a utilização do CBD. O CBD demonstrou atividade farmacológica apenas quando existia perturbação da homeostase intestinal, enquanto que, nos ratos-controlo não afetou o trânsito e a defecação. (Capasso et al., 2008)

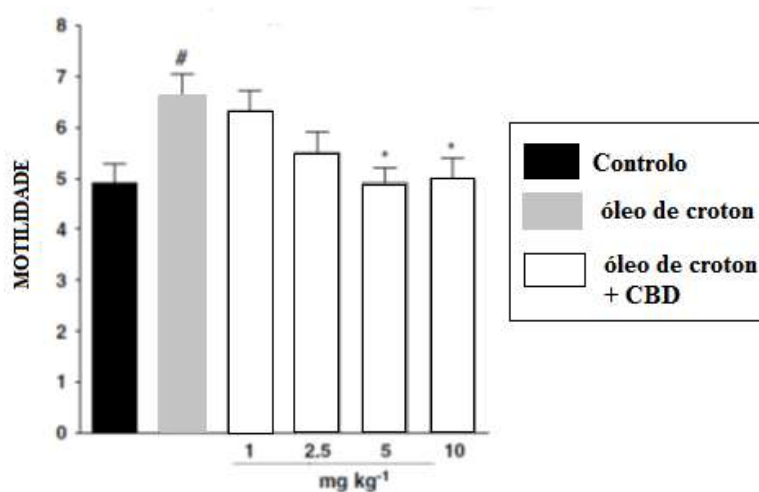


Figura 42- Efeito de inibição do CBD no trânsito intestinal em ratos tratados, *in vivo*, com óleo de croton. Adaptado de (Capasso et al., 2008)

Tem sido demonstrado que os canabinóides reduzem a motilidade gástrica, do intestino delgado e do cólon tanto em segmentos isolados como em estudos *in vivo* em roedores. Este efeito é extensamente mediado pela ativação do recetor CB₁ embora os recetores CB₂ possam estar envolvidos em alguns estados fisiopatológicos. Em estudos animais *in vitro* foi observado que os agonistas canabinóides atuam nos recetores CB₁ pré-juncionais de modo a reduzir a contratilidade do músculo liso, as contrações neuronais ascendentes e a peristalse em diferentes

regiões do TGI. O mecanismo pelo qual a ativação do CB₁ reduz a contratilidade baseia-se na redução da acetilcolina libertada dos nervos entéricos embora também tenha sido proposto que a inibição da transmissão excitatória noradrenérgica não colinérgica (NANC) também tenha um papel relevante. (G. Aviello et al., 2008) Outros estudos pré-clínicos envolvendo canabinóides na motilidade gastrointestinal encontram-se descritos na tabela abaixo. (tab. XV)

Tabela XV - Estudos pré-clínicos realizados com canabinóides na motilidade gastro-intestinal.

Tipo de estudo	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Estudo em ratos	8-THC e 3 extratos de canábis	Redução da passagem de uma refeição contendo carvão é dependente da dose; 8-THC e 9-THC igual potencialidade, CBD inativo	(Chesher, Dahl, & Everingham, 1973)
Estudo em ratos	THC, CBD	THC e CBD, via intravenosa, retardam o trânsito intestinal; THC equiparável à morfina em retardar a motilidade	(Shook & Burks, 1989)
Estudo em ratos	THC	THC, via intravenosa, inibe motilidade gástrica e reduz pressão intragástrica.	(Krowicki, Moerschbaecher, & Winsauer, 1999)
Estudo em ratos	Canabinóides	Redução do trânsito GI através da ativação dos recetores CB ₁ , mas não dos recetores CB ₂	(L. Pinto et al., 2002), (G Aviello, Romano, & Izzo, 2008)
Estudo em ratos	Canabinóides	Redução das contrações no estômago mediados pela inibição pré-sináptica da libertação de acetilcolina e de substância P nos neurónios mientéricos.	(Abalo et al., 2012)
Estudo em ratos	WIN 55,212-2	O antagonista não seletivo dos recetores CB reduz a motilidade através do intestino, de forma dependente da dose.	(Abalo et al., 2012)
Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Agonistas do recetor GPR55	Recetor GPR55 situa-se nos neurónios mientéricos e os agonistas do mesmo reduzem a contratilidade do músculo do cólon e retardam o trânsito GI	(Li et al., 2013)

Estudos clínicos

Estudos em humanos investigaram a ação do THC no esvaziamento gástrico de refeições líquidas não se tendo registado nenhum efeito significativo na motilidade gástrica e que foi avaliado em termos de relaxamento adaptativo inicial do estômago (volume de 5 minutos) e taxa subsequente do esvaziamento gástrico (meia vida). (Bateman, 1983) Num estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo investigou-se o efeito do THC no esvaziamento gástrico de alimentos sólidos contendo um radionuclídeo em indivíduos saudáveis que eram utilizadores experientes de canábis. Observou-se que o THC possui um efeito inibitório no esvaziamento gástrico, aumentando o tempo de trânsito gástrico (fig. 43) através da inibição da função do músculo liso gástrico, o que pode, por sua vez, ter um impacto na absorção de outros fármacos. (McCallum et al., 1999)

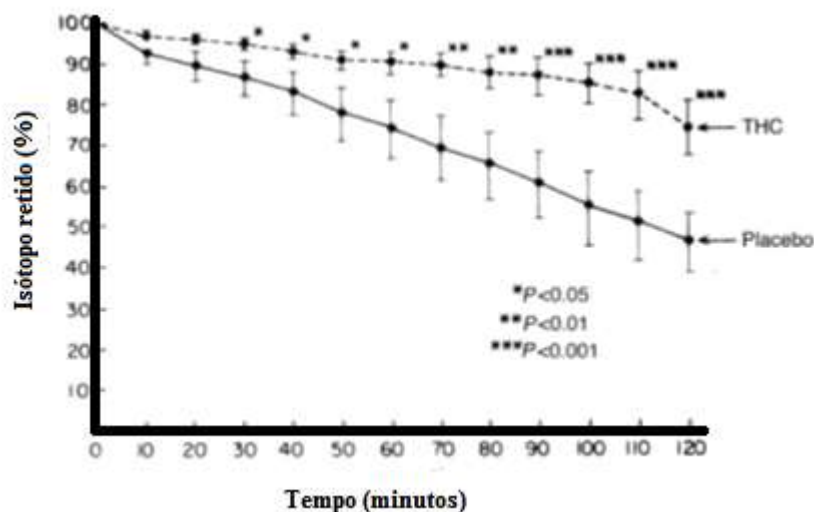


Figura 43 - Comparação do esvaziamento gástrico de alimentos sólidos marcados com isótopo em voluntários humanos após administração de THC e placebo. O THC demonstra um esvaziamento gástrico de sólidos a partir dos 30 min até 2h após ingestão da refeição teste. Adaptado de (McCallum et al., 1999)

Lal (Lal et al., 2011) e Allegretti (Allegretti, Courtwright, Lucci, & Al, 2013) indicam que a canábis medicinal poderá trazer benefício aos pacientes com doença da inflamação intestinal para os sintomas de falta de apetite, náusea e dor abdominal, porém não está claro se trará vantagens na diarreia. Por outro lado, Gerich (Gerich et al., 2014) embora concorde com as indicações de Lal e Allegretti, relata não haver estudos controlados em humanos que avaliem especificamente a eficácia da canábis para o sintoma de dor abdominal. Outros estudos estão resumidos na tabela XVI.

Tabela XVI - Estudos clínicos realizados com canabinóides na motilidade gastro-intestinal.

Tipo de estudo	Diagnóstico	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Ensaio controlado por placebo-	Sete voluntários normais	THC	Ausência de efeito significativo na motilidade gástrica	(Bateman, 1983)
Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Indivíduos saudáveis	THC	Inibição do esvaziamento gástrico, aumentando o tempo de trânsito através da inibição da função do músculo liso gástrico. Pode ter impacto na absorção de outros fármacos.	(McCallum et al., 1999)
Revisão sistemática de ensaios clínicos	Síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia	5mg de Dronabinol	Redução da motilidade do cólon e aumento da sua <i>compliance</i> . O polimorfismo no FAAH e no CNR1 (gene para o recetor CB1) possui influência na ação.	(Tramèr, Carroll, Campbell, Reynolds, & Moore, 2001)
Estudo prospetivo de coorte com 292 pacientes	Doença inflamatória intestinal	Canábis	Na avaliação do padrão de uso, prevalência, benefício, etc., 32% dos utilizadores e ex-utilizadores reportaram benefício no alívio completo da dor abdominal, náusea e diarreia.	(Aggarwal, Kyashna-Tocha, & Carter, 2007)
Ensaio controlado por placebo e randomizado	Pacientes saudáveis	Dronabinol	Relaxamento do tônus do cólon e redução da motilidade do cólon pós-prandial.	(Haney et al., 2007)
Ensaio controlado e randomizado-	Pacientes com cancro	2.5 ou 5mg de Dronabinol	Redução seletiva do trânsito intestinal em pacientes com o genótipo CNR1 rs806378	(Machado Rocha, Stéfano, & De Cássia Haiek, 2008)
Ensaio controlado e randomizado	Doença de Crohn	115mg de canábis (23% de THC e <0,5% de CBD), fumo 2x/dia	Resposta significativa medida pelo índice de atividade da doença de Crohn (<i>Crohn's Disease Activity Index</i>)	(Naftali et al., 2013)

Em conclusão, os canabinóides de uso oral devem ser apenas utilizados no tratamento das náuseas e vômitos refratários ou de *breakthrough* induzidas por quimioterápicos como agentes antieméticos de última linha, pois atualmente existem alternativas mais seguras e eficazes

(exemplo: antagonista dos recetores 5-HT₃ e recetores NK-1) (Tafelski, Häuser, & Schäfer, 2016), contudo são úteis como tratamento adjuvante a serem considerados em caso de todos os tratamentos de primeira linha falharem. O *design* dos estudos é importante, sendo ideal a utilização de ensaios de dupla-ocultação em que estejam incluídos variáveis como: género, idade, ingestão de álcool, experiência prévia de quimioterapia, potencial emético da quimioterapia e suscetibilidade da pessoa ao enjoo de movimento. A dificuldade na comparação de estudos anti-eméticos deve-se à variação nas doses antieméticas, nas rotas de administração, nos períodos de tempo de avaliação da náusea e dos vômitos, na avaliação dos episódios de náusea e vômitos e em qualquer antiemético adicional que possa estar a ser administrado. (L. Smith, Azariah, Lavender, Stoner, & Bettiol, 2009) Ainda são necessários dados que avaliem o papel dos canabinóides como opção de tratamento adjuvante comparativamente à terapia padrão atual do CINV. (Tafelski et al., 2016)

Relativamente à doença do intestino inflamado, os pacientes relatam melhorias dos sintomas, no entanto, há uma falta de reconhecimento dos riscos associados com o uso da canábis. (Pi et al., 2019) Os canabinóides demonstraram também a capacidade de reduzir a motilidade intestinal *in vivo* através da ativação de recetores CB1 sob estados fisiológicos e patofisiológicos envolvendo a hiperexpressão dos recetores CB1 e / ou CB2. Por outro lado, o bloqueio dos recetores CB1 resulta numa motilidade aumentada (exemplo: ocorrência de diarreia quando se administra rimonabant, um fármaco antiobesidade). Os canabinóides restauram, deste modo, a motilidade quando esta está perturbada. (G. Aviello et al., 2008) No entanto, são necessários mais ensaios controlados, randomizados e de longo prazo para uma melhor compreensão do papel dos canabinóides nos sintomas gastrointestinais e para avaliar a eficácia e a segurança nos pacientes. (Goyal et al., 2017)

3.4.4 Sistema Músculo-Esquelético

Dor articular

Estudos pré-clínicos

A modulação dos recetores CB₁ e CB₂ e das enzimas FAAH demonstraram ser anti-nociceptivas nos animais. (Philpott, Brien, & McDougall, 2017; Niklas Schuelert & McDougall, 2008; Yao et al., 2008) Um estudo (R. McDougall, 2017) descobriu que o URB597, um inibidor da FAAH, produz efeitos analgésicos e anti-inflamatórios quando administrado durante as fases iniciais do desenvolvimento da osteoartrite e que o tratamento profilático com o mesmo também evita o desenvolvimento de estágio final de lesão no nervo e dor neuropática em modelos de ratos com osteoartrite.

Em vários estudos a administração local de canabinomiméticos causaram uma hiperémia sinovial por via da ativação dos recetores CB e dos canais iónicos TRPV1. (C. L. Baker & McDougall, 2004; J. J. McDougall, Yu, & Thomson, 2008)

No modelo de osteoartrite iodoacetato monossódico, a presença do sistema endocanabinóide (SEC) nas articulações dos ratos permite a regulação da dor articular e da inflamação. (Philpott et al., 2017; N. Schuelert et al., 2010; Niklas Schuelert & McDougall, 2008). Num estudo recente (Philpott et al., 2017) identificou um efeito neuroprotetor e anti-nociceptivo com a utilização do CBD que, quando administrado localmente na osteoartrite, vai reduzir a ativação dos nociceptores da articulação, de uma maneira dependente da dose, atenuando assim a inflamação articular e a dor, concluindo que o uso profilático do CBD, evita o desenvolvimento posterior de dor articular crónica e lesão do nervo.

Estudos clínicos

Richardson et al revelou que o SEC tem uma grande influência na osteoartrite uma vez que os pacientes com osteoartrite expressavam os recetores CB₁ e CB₂ nos tecidos sinoviais e continham AEA e 2-AG no fluido sinovial, enquanto, nos voluntários saudáveis o AEA e o 2-AG estavam ausentes no mesmo. (Richardson et al., 2008)

Um RCT finalizado em 2012 com o PF-04457845, um potente inibidor da FAAH, nos pacientes com osteoartrite, não demonstrou qualquer diferença comparativamente ao placebo, tendo-se aumentado a quantidade de AEA nos indivíduos, mas ao contrário dos estudos em animais, não houve produção do efeito de analgesia. (Huggins, Smart, & Langman, 2012)

Outro estudo avaliou o Sativex[®] em pacientes com artrite reumatoide a sofrer de dor inflamatória, tendo-se verificado que a administração na forma de *spray* sublingual reduziu significativamente a dor durante o movimento, assim como em repouso e melhorou a qualidade do sono nos pacientes. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram suaves e incluíram tonturas, boca seca e vertigem. (Blake, Robson, & Ho, 2006)

As evidências científicas sugerem que os canabinóides são seguros e moderadamente eficazes na dor neuropática, com evidências preliminares na eficácia em fibromialgia e artrite reumatóide, contudo, são necessários ensaios clínicos de maior escala e de longa duração que registem o nível de dor e função. (Blake et al., 2006; Lynch & Campbell, 2011)

Tratamento da Esclerose Múltipla

Estudos pré-clínicos

O estudo de revisão sistemática realizado por Whiting (Whiting et al., 2015) incluiu diversos estudos que avaliaram a espasticidade devida a esclerose múltipla concluindo que os canabinóides estão associados a melhorias, mas sem resultados estatisticamente significativos na maioria dos estudos.

Num modelo de ratos com encefalomielite autoimune experimental (EAE) de recidiva crónica, que simula a espasticidade da esclerose múltipla, a administração de THC promoveu uma melhoria, ao passo que, o antagonismo do recetor CB₁ exacerbou a espasticidade e os tremores. (D. Baker, Pryce, & Croxford, 2000) Além disso, nos ratos com EAE, o THC reduz a inflamação do SNC, melhora os resultados neurológicos e prolonga a sobrevivência. (Lyman, Sonett, & Brosnan, 1989)

Estudos clínicos

Estudos em relação à esclerose múltipla têm sido, essencialmente, dirigidos à espasticidade causada pela doença, já que esta é uma consequência da doença e é caracterizada por uma degeneração axonal ou perda de função aliada com placas desmielinizadas dentro dos tractos espinhais descendentes o que pode levar a uma interrupção nas vias de ligação espinhais interneuronais, resultando num aumento do tônus muscular e na redução da destreza dos músculos envolvidos. Muitos destes estudos têm sido levados a cabo com o Sativex[®], aprovado, em muitos países europeus e nos EUA, para esta indicação. (Sastre-Garriga, Vila, Clissold, & Montalban, 2011)

Um estudo de dupla ocultação, randomizado e controlado por placebo realizado por Wade (Wade, Makela, & Robson, 2004) tinha como objetivo determinar se um extrato medicinal baseado em canábis (CBME: *cannabis -based medicinal extract*) conferia benefício a um número de sintomas (espasticidade, espasmos, problemas de bexiga, tremor e dor) relacionado à esclerose múltipla. Aos 160 pacientes dos três centros de estudo foram dados *sprays* de administração bucal de placebo ou de CBME contendo quantidades iguais de THC e CBD, resultando numa melhoria significativa entre os 37 participantes que relataram espasticidade comparativamente aos participantes que receberam placebo. Não foram observados efeitos adversos significativos na cognição, humor e a intoxicação foi maioritariamente suave. Fármacos à base de canábis foram aprovados para o tratamento da dor e espasticidade na esclerose múltipla. (Pryce & Baker, 2012) Mais estudos clínicos realizados para o tratamento da esclerose múltipla encontram-se descritos na tabela XVII.

Tabela XVII- Estudos clínicos realizados com canabinóides para a espasticidade na esclerose múltipla.

Tipo de estudo	Preparação	Descrição/ Resultados	Referência
Estudo de 15 semanas	THC	Melhoria da incontinência urinária, sem modificação da espasticidade, medida pela escala de Ashworth. Um seguimento posterior (12 meses) c/ evidências de antiespasticidade	(Freeman et al., 2006; J. Zajicek et al., 2003; J. P. Zajicek et al., 2005)
Ensaio clínico	THC	Ausência de benefícios na progressão da doença c/ tratamento de longo-prazo.	(J. Zajicek et al., 2013)
Estudo observacional retrospectivo	THC + CBD, 5 inalações/dia	Eficácia da mistura em 80% dos pacientes. Perfil toxicológico aceitável c/ efeitos adversos (tonturas suaves a moderadas) dependentes da dose, mas resolvidas com ajuste da dose.	(Lorente Fernández et al., 2014)
Ensaio clínico, fase III, 3 anos	THC, oral	Ausência de benefício na esclerose múltipla; pacientes c/ menos deficiências demonstraram lenta progressão vs placebo	(Pryce, Riddall, & Selwood, 2015)
Estudo piloto retrospectivo	<i>Spray</i> bucal Sativex®	Redução da espasticidade pelo número de espasmos diários, dor, distúrbios de sono, disfunção da bexiga e pelo <i>feedback</i> positivo de mais de 95% dos pacientes	(Frechín, 2018)
Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Sativex®	O Sativex® como terapia adicional ao tratamento padrão é mais eficaz na redução da espasticidade do que o ajuste isolado da medicação de 1ª linha	(Markova, et al., 2018)

Estudos realizados com o Sativex apoiam a sua função e eficácia no tratamento da espasticidade derivada da esclerose múltipla e ressaltam a necessidade de se realizar mais investigações futuras com canabinóides. (Sastre-Garriga et al., 2011) O uso gradual de auto-titulação da dose permite que a maioria dos pacientes alcancem um benefício com um perfil de toxicidade aceitável, mas que são necessários estudos mais aprofundados para esclarecer o mecanismo específico da canábis nas pessoas com esclerose múltipla. (Lorente Fernández et al., 2014; Wade et al., 2004)

As evidências experimentais demonstram também a presença de propriedades neuroprotetivas dos canabinóides em retardar a taxa de progressão da doença, tendo assim uma função importante no tratamento da esclerose múltipla. (Pryce & Baker, 2012)

3.4.5 Sistema Respiratório

Estudos pré-clínicos

O THC puro produz uma broncodilatação em pacientes asmáticos (Hartley, Nogrady, & Seaton, 1978), por outro lado a canábis fumada contendo 3 a 7 mg/Kg de THC resulta numa resposta broncodilatadora aguda e um potencial benefício terapêutico na função das vias aéreas. (Tashkin et al., 2002). Na doença alérgica das vias aéreas induzidas nos ratos por ovalbumina aerossolizada, o pré-tratamento com THC inibe a expressão de citocinas de células T induzidas pela ovalbumina nos pulmões e a resposta inflamatória associada. (Jan, Farraj, Harkema, & Kaminski, 2003) Na inflamação broncopulmonar induzida por lipopolissacarídeos (LPS) nos ratos, o THC intranasal diminui os níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α de um modo parcialmente mediado pelo recetor CB₂. (Berdyshev, et al., 1998). Estes resultados têm levado a considerar o valor terapêutico na asma devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. (Yoshihara et al., 2005)

Recentemente, os efeitos do THC e de um agonista CB₁/CB₂ sintético potente foram investigados *in vitro* e *in vivo*, na broncoconstrição, na tosse e na inflamação das vias aéreas em porquinhos da índia anestesiados seguido de exposição ao TNF- α . Os estudos *in vitro* demonstraram que os dois compostos inibiram as contrações induzidas pelo nervo com aumento pelo TNF- α de uma maneira antagonizada pelos antagonistas CB₁ e CB₂. (Ligresti, 2016)

Os estudos *in vivo* demonstraram que apenas o THC inibiu as respostas de tosse induzidas por ácido cítrico, o recrutamento de neutrófilos para as vias aéreas e a bronco constrição induzida pelo nervo vagal aumentada pelo TNF- α , enquanto ambos os compostos inibiram a libertação de acetilcolina aumentada pelo TNF- α e, por conseguinte, a contração e broncoconstrição através da ativação dos recetores CB₁ e CB₂. (Makwana, Venkatasamy, Spina, & Page, 2015)

Estudos clínicos

No passado, baixas doses de canábis foram consideradas úteis no tratamento da asma devido às suas propriedades broncodilatadoras leves. (Jeanette et al., 2007)

Chatkin refere um estudo sistemático realizado por Tetrault et al (2007) que englobou onze estudos que descreviam os efeitos broncodilatadores agudos devido ao consumo da

canábis a curto prazo. Os estudos que avaliaram o consumo de canábis a longo prazo na forma fumada e as complicações respiratórias demonstraram uma associação com aumento dos sintomas respiratórios (exemplo: tosse, muco e espirros). Contudo, não foram encontradas associações significativas entre o fumo de canábis a longo prazo e alterações nos testes de função pulmonar. (Chatkin, Zani-Silva, Ferreira, & Zamel, 2019; Jeanette et al., 2007)

O efeito broncodilatador da canábis está relacionado com a estimulação do recetor CB₁ nos axónios pós-ganglionares dos nervos parassimpáticos das vias aéreas, que inibem a libertação de acetilcolina, evitando a contração dos músculos dos brônquios. (Kempker, Honig, & Martin, 2015) Após este efeito broncodilatador segue-se um aumento da inflamação das vias aéreas com o aparecimento de sintomas semelhantes aos da bronquite crónica. O consumo frequente de canábis resulta na inflamação generalizada das vias aéreas com evidente lesão das células epiteliais respiratórias e danos nos macrófagos alveolares, levando assim a um aumento da frequência das infeções pulmonares e a um aumento da taxa de ataques de asma. (D P Tashkin, 2001)

Embora a canábis tenha sido usada na medicina alternativa para tratar os sintomas da asma por muitos anos, devido as suas propriedades broncodilatadoras suaves, verificou-se que o seu uso a longo prazo estava associado a um aumento nos sintomas respiratórios. (Chatkin, 2017)

O estudo de revisão realizado por Chatkin demonstra que a canábis pode induzir reações alérgicas com manifestações em vários sistemas, nomeadamente o sistema respiratório. Embora os mecanismos subjacentes básicos ainda necessitem de clarificação, a asma, a rinite e o agravo de outras manifestações sintomáticas estão relacionadas ao seu uso e estão a ser descritas. (Donald P. Tashkin, 2014) Outros estudos clínicos encontram-se descritos na tabela XVIII.

Tabela XVIII - Estudos clínicos realizados com canabinóides para o tratamento da asma.

Tipo de ensaio	Pacientes	Preparação	Descrição/ Resultado	Referência
Estudo clínico	8, asma por indução experimental de broncoespasmo c/ metacolina e exercício físico	Canábis, forma fumada; placebo	Broncodilatação imediata vs placebo (p<0.05)	(D P Tashkin, Shapiro, Lee, & Harper, 1975)
Estudo clínico	Dez pacientes asmáticos-	THC vs salbutamol	Melhoria de ventilação. Eficácia igual após 1h da administração	(Williams, Hartley, & Graham, 1976)
Estudo clínico	Seis indivíduos saudáveis e seis indivíduos asmáticos	Nabilone vs placebo (controle negativo) e terbutalina (controle positivo)	Efeito broncodilatador com eficácia reduzida vs terbutalina. Efeitos broncodilatadores não significativos ou prolongados.	(Gong, Tashkin, & Calvarese, 1983)
Estudos clínicos	6728 adultos entre 20 e 59 anos	Canábis, forma inalada	Presença de efeito broncodilatador curto e suave, incluindo reversão de broncoespasmos induzidos pelo exercício físico ou pela metacolina.	(Moore, Augustson, Moser, & Budney, 2005) (Grassin-Delyle et al., 2014)

A relação entre o fumo de canábis e a asma é complexo uma vez que a canábis foi utilizada como medicina alternativa para tratar os sintomas da asma por muitos anos, devido as suas propriedades broncodilatadoras suaves, enquanto o uso a longo prazo tem sido associado a sintomas respiratórios aumentados. É importante avaliar ainda a exposição ao THC e a frequência de uso do paciente asmático ou alérgico. As evidências disponíveis não são ainda conclusivas e muitos aspetos necessitam confirmação ou estudos mais aprofundados, deste modo estão a ser desenvolvidos estudos sobre o mecanismo imunológico e de reagentes padrões para o diagnóstico e para fins clínicos. Deve ser dada informação sobre o uso recreativo que não está ausente de riscos para a saúde com indução de reações alérgicas e agravo das manifestações sintomáticas relacionadas com o seu uso. (Chatkin et al., 2019)

Estudos a relacionar os efeitos na função pulmonar deveriam incluir indivíduos mais velhos que estejam em risco para a DPOC e a incorporação de um estudo longitudinal, para avaliar a taxa progressiva de perda de função pulmonar que é característica da DPOC. Deveria haver ainda estudos de caso controlo bem desenhados que contenham um número suficiente de utilizadores frequentes cujo uso cumulativo tenha sido registado para avaliar a relação dose-resposta, assim como grandes estudos coorte de seguimento, para englobar a idade na qual o cancro é mais prevalente. É essencial o conhecimento do verdadeiro impacto da canábis no pulmão e na saúde em geral para haver uma informação credível para o público sobre os efeitos tóxicos reais na saúde causados pela canábis. (Donald P. Tashkin, 2014)

3.4.6 Sistema Cardiovascular

No sistema cardiovascular, os recetores de canabinóides estão localizados no miocárdio (Montecucco et al., 2009; Mukhopadhyay et al., 2010; Rajesh et al., 2012), nas células musculares lisas e endoteliais vasculares (Deutsch et al., 1997; Rajesh et al., 2010; Rajesh, Mukhopadhyay, Haskó, & Pacher, 2008; Sugiura et al., 1998), assim como nas células sanguíneas circulantes. (Galiègue et al., 1995)

Os recetores CB₁ também estão presentes no sistema nervoso periférico (A. G. Hohmann & Herkenham, 1999; Niederhoffer, Schmid, & Szabo, 2003), incluindo os neurónios aferentes vagais (Burdyga, 2004) e podem modular a função cardiovascular.

Estudos pré-clínicos

Efeitos benéficos do CBD foram demonstrados em animais modelo do enfarte do miocárdio (Durst et al., 2007; Feng et al., 2015), miocardite autoimune, AVC (Ceprián et al., 2017; Hayakawa et al., 2009, 2008, 2007; Mishima et al., 2005; Stanley, Hind, & O'Sullivan, 2013), cardiomiopatia diabética e induzida por doxorrubicina. (Fouad, Albuali, Al-Mulhim, & Jresat, 2013; Pacher, Steffens, Haskó, Schindler, & Kunos, 2018)

Relativamente a outro canabinóide sintético, o JWH-133, um agonista seletivo dos recetores CB₂, após uma única administração durante um período isquémico reduziu o tamanho do enfarte em animais modelo de enfarte do miocárdio, estando propostos três mecanismos diferentes envolvidos na proteção cardíaca (reduzida geração superóxido, fosforilação ERK ½ e STAT-3 aumentada e inibição do recrutamento de neutrófilos). (Montecucco et al., 2009)

A administração de uma única dose de THC numa dose três a quatro vezes mais baixa que as doses convencionais, antes do enfarte do miocárdio em ratos, exerceram efeitos cardioprotetores. (Waldman et al., 2013)

O tratamento crónico com CBD num modelo de rato de miocardite autoimune melhorou a disfunção cardíaca e diminuiu a resposta inflamatória mediada pelas células CD3+ e CD4+, a lesão e a fibrose miocárdica. (Lee et al., 2016) Mais recentemente (Bilkei-Gorzo et al., 2017) observaram que a administração crónica de THC, numa dose reduzida, melhorou a função cognitiva em ratos idosos, mas não nos mais novos, por via dos mecanismos dependentes dos recetores CB₁.

Estudos clínicos

A canábis e o THC produzem efeitos cronotrópicos positivos, mas são específicos para a espécie, o estado e dependentes da dose. (Pertwee, 2014; Weil, Zinberg, & Nelsen, 1968) Em termos de efeitos agudos, salienta-se a intoxicação e a taquicardia que, normalmente, diminuem com a administração crónica. (Benowitz & Jones, 1981) Enquanto a estimulação do CB₁ produz uma taxa cardíaca aumentada e uma pressão arterial variável, especialmente nos utilizadores jovens, o THC possui uma natureza bifásica, uma vez que em baixas concentrações estimula o sistema simpático e inibe o parassimpático e em altas concentrações tem um efeito oposto, resultando em bradicardia, hipotensão ortostática e produzindo vasoconstrição. (Pertwee, 2014) O CBD é um antioxidante anti-inflamatório (Hampson, Grimaldi, & Axelrod, 1998) que antagoniza a ansiedade e taquicardia provocada pelo THC (Russo, 2011) além de ser extensamente cardioprotetor. (Stanley, Hind, & Sullivan, 2012; Steffens & Pacher, 2015).

Estudos indicam, contudo, que o uso de canábis e a ocorrência de AVC embora não estabelecida, existem mecanismos de ação propostos, mas ainda não provados cientificamente. (Thanvi & Treadwell, 2009). Em 2017 Reis et al, demonstraram que o uso de canábis, recente ou cumulativo ao longo da vida, não estava associado com a incidência de doença cardiovascular em adultos. (Reis et al., 2017)

Em conclusão, os canabinóides, nomeadamente o CBD e o THC possuem ações no sistema cardiovascular na medida que o uso de doses extremamente baixas de THC, que não evoca qualquer efeito secundário psicoativo, traz benefício na proteção do coração face a lesões isquémicas, especialmente durante uma cirurgia cardíaca ou intervenção coronária percutânea. (Waldman et al., 2013) Já o tratamento com o CBD atenua a miocardite autoimune e melhora

a disfunção do miocárdio e a falência cardíaca através dos seus efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos. A atenuação das lesões mediadas por células T pelo CBD sugere também que possa ter utilidade terapêutica na manutenção de transplantes/ rejeições de órgãos. (Lee et al., 2016)

O tratamento com CBD melhorou significativamente a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina em ratos, sendo as atividades antioxidantes e antiinflamatórias responsáveis pelo efeito cardioprotetivo do CBD. Contudo, registou-se também uma inibição da agregação plaquetária por parte do CBD quando este era administrado antes de uma oclusão da artéria coronária, deste modo são necessários mais estudos para avaliar os efeitos das doses utilizadas na agregação plaquetária e a possibilidade de interações adversas com agentes antiagregantes. (Fouad, 2013)

O tratamento com CBD nas artérias isoladas causa tanto um relaxamento agudo dos vasos como dependente do tempo nas artérias pré contraídas e melhora o relaxamento dos vasos de modo dependente do endotélio em modelos de disfunção endotelial. *In vivo*, o tratamento com CBD não parece ter qualquer efeito na pressão arterial em repouso ou na frequência cardíaca, mas reduz a reposta cardiovascular a vários tipos de estresse. O tratamento possui também uma função protetora na redução dos efeitos da isquemia cardíaca e na reperfusão ou na redução da disfunção cardíaca associada a diabetes e na redução das lesões isquémicas em modelos de enfarte, parcialmente devido a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral. O CBD melhora também os efeitos negativos de ambientes com elevada presença de glucose na adesão celular de moléculas e na função de barreira. Contudo, são necessários mais estudos para esclarecer quais os locais alvo de ação onde o CBD atua e se pode ser transposto ao sistema cardiovascular humano. (Stanley et al., 2012)

3.4.7 Pediatria

Estudos pré-clínicos

Em 1983, Linn (Linn et al., 1983) registou a presença de estudos em animais que indicavam a canábis como possivelmente teratogénica em doses elevadas, sendo no entanto necessários mais dados estatisticamente significativos que demonstrassem uma associação entre o uso de canábis e a ocorrência de malformações congénitas. Porém segundo o autor, é aconselhável evitar o uso da canábis durante a gravidez.

Campolongo (Campolongo, Trezza, Ratano, Palmery, & Cuomo, 2011) resumiu os estudos pré-clínicos realizados em roedores e refere que os canabinóides são neuro-teratogénicos capazes de induzir anormalidades comportamentais a longo prazo na prole exposta aos mesmos e que mesmo a administração de pequenas doses durante o desenvolvimento pode resultar num desenvolvimento atípico da atividade locomotora, em distúrbios cognitivos, comportamento emocional alterado e uma futura sensibilidade aumentada ao fármaco.

Estudos clínicos

Na pediatria, para além da importância das indicações é fundamental avaliar a segurança. Evidências etnobotânicas têm vindo a demonstrar eficácia nas crianças, ao longo do tempo e ao redor do mundo (tabela XIX e XX). Russo (Russo, 2014) realizou um estudo de revisão sistemática de diversos registos etnobotânicos ao longo do tempo e em diferentes locais do mundo.

Rafael Pereira Hartmann
 Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Tabela XIX - Estudos clínicos e utilizações etnobotânicas da canábis, na pediatria, ao longo do tempo.

Diagnóstico	Preparação	Resultados	Local	Referência
Ansiedade, agitação	Canábis + doces	Calmante, tranquilizante	Nepal	Fisher, 1975 in (Russo, 2014)
Circuncisão	Canábis + doces	Analgésico	Uzbequistão	Benet, 1975 in (Russo, 2014)
Dores e feridas	Ganja	Compressa de ganja como analgésicos e antissépticos em recém-nascidos	Jamaica	Comitas, 1975 in (Russo, 2014)
Marasmo, diarreia infantil e crescimento dos primeiros dentes	Chá de ganja e tónicos	Dor, antidiarreico	Jamaica	Dreher, 1982 in (Russo, 2014)
2 crianças c/ Asma	Canábis	A criança tratada com fumo de canábis sobreviveu, a outra absteve-se e acabou por morrer.	Costa Rica	Carter, 1980 in (Russo, 2014)
Diarreia e parasitas	Canábis + chá de menta; fumo de canábis	Canábis + chá de menta como anti-helmíntico e fumo da canábis como antidiarreico	Marrocos	Merzouki and Molero Mesa, 1999 in (Russo, 2014)
Tosse convulsa	Canábis + açúcar	Canábis pulverizada c/ açúcar p/ o tratamento da tosse convulsa	Berlim	Dierbach, 1828 in (Russo, 2014)
criança c/ 40 dias de vida c/ convulsões	Canábis	Melhorias após 20 dias de tratamento	Calcutá	O'Shaughnessy, 1838– 1840 in (Russo, 2014)
criança de 9 semanas c/ tosse da tuberculose e tosse convulsa	Canábis	Melhorias após 20 dias de tratamento	Inglaterra	Clendinning in (Russo, 2014)
coreia de Sudenham (pós-estreptocócica)	Canábis	Melhorias no sono e redução dos ataques súbitos	Irlanda	Corrigan, 1845 in (Russo, 2014)
enxaqueca aguda e crónica	Canábis	Tratamentos com sucesso em crianças	Irlanda	Anstie, 1871; Russo, 2001b in (Russo, 2014)
dismenorreia espasmódica, convulsões infantis e crescimento dos dentes	Canábis	Tratamentos com sucesso em crianças	Irlanda	Reynolds, 1890 in (Russo, 2014)
crescimento dos dentes	Canábis	Tratamentos com sucesso em crianças	Índia	Dymock et al., 1890 in (Russo, 2014)
canábis no parto	Canábis	Tratamentos com sucesso em crianças	EUA	(Russo, 2014)

Rafael Pereira Hartmann
 Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Tabela XX — Estudos clínicos realizados com a canábis para diferentes doenças na pediatria.

Tipo de ensaio	Pacientes	Diagnóstico	Preparação	Resultados	Referência
Ensaio clínico, + de 8 meses	8 crianças, 3-13 anos	Cancro hematológico	Δ^8 -THC, sublingual (0,64mg/Kg/dose) + fármacos antineoplásicos	Vômitos prevenidos e efeitos secundários negligenciáveis	(Abrahamov, Abrahamov, & Mechoulam, 1995)
	13 crianças, 7 meses-17 anos	Incapacidade neurológica e espasticidade	Dronabinol (0.2mg/Kg/dia)	Benefício na espasticidade, na dor e melhoria do sono, sem tolerância	(Gottschling, 2011)
-	2 crianças	Tumores astrocitomas pilocíticos do septo pelúcido	Canábis na forma inalada	Resíduos de massa tumoral sofreram regressão completa sem terapias convencionais adjuvantes	(Foroughi, Henderson, Sargent, & Steinbok, 2014)
Estudos de caso	Caso A	Displasia frontal esquerda	Tratamento inicial: THC+CBD; posteriormente CBD purificado	O CBD+THC agravaram as crises; o CBD purificado demonstrou melhorias na intoxicação e remissão das crises	(José A S Crippa, 2016)
	Caso B	Síndrome de Dravet			

As descobertas fornecem evidências científicas de qualidade variável de apoio ao uso de canabinóides para diferentes indicações clínicas, no entanto, são necessários estudos maiores, controlados e prospectivos para melhor definir a utilidade médica dos canabinóides. (Wong & Wilens, 2017) A canábis medicinal provavelmente nunca será completamente aceita na medicina convencional até ser provada segura e eficaz em distúrbios sérios nas crianças (Russo, 2014) Na prevenção das náuseas e vômitos derivado ao tratamento antineoplásico nas crianças, os canabinóides demonstraram sucesso completo com ausência de efeitos adversos. (Abrahamov, Abrahamov, & Mechoulam, 1995)

É de grande importância a necessidade de compostos derivados da canábis produzidos de acordo com as boas práticas de manufatura e de laboratório (GMP/GLP) para o desenvolvimento de fármacos produzidos e controlados pelos padrões regulatórios internacionais evitando assim efeitos nocivos a longo prazo no cérebro em desenvolvimento, incluindo distúrbios cognitivos e psiquiátricos crônicos. (Volkow, Baler, Compton, & Susan, 2016) Deste modo, ensaios clínicos randomizados utilizando substâncias derivadas da canábis de elevada qualidade sem outras impurezas são necessárias para assegurar a segurança e a eficácia dos canabinóides como fármacos. (José A S Crippa, 2016)

3.4.8 Glaucoma

O glaucoma é uma doença oftálmica, caracterizada por um aumento da pressão intraocular (IOP – *Intraocular pressure*) superior a 21-22mmHg e que resulta de um desequilíbrio da formação do humor aquoso e da sua drenagem. A IOP, posteriormente acaba por provocar uma lesão no nervo ótico e a degeneração progressiva das células ganglionares da retina (RGC – *retinal ganglionar cells*), levando à perda da visão de modo irreversível. No circuito retinal, foi demonstrado a presença de um sistema endocanabinóide funcional, uma vez que o recetor CB₁ é encontrado nos segmentos exteriores das células fotoreceptoras, na camada plexiforme exterior, na camada plexiforme interior, nas duas camadas sinápticas da retina, na camada nuclear interna, na camada celular ganglionar e nas células do epitélio do pigmento da retina. Neste epitélio também se encontram os recetores CB₂. Os dois ligandos endocanabinóides principais (AEA e 2-AG) foram descobertos na retina dos humanos a níveis

diferentes. O 2-AG foi detetado a níveis elevados, enquanto o AEA foi detetado a níveis mais baixos. As enzimas FAAH, MGL e COX-2 regulam o nível celular de canabinóides endógenos na retina. Em relação ao mecanismo de ação, uma administração tópica de um agonista CB₁ sintético, causa uma queda no IOP em coelhos, primatas e humanos com glaucoma, através de uma diminuição do fluxo do humor aquoso e inibição da sua inativação pelo FAAH ou reabsorção celular. (Panahi, Manayi, Nikan, & Vazirian, 2017)

Estudos pré-clínicos

Observou-se que o AM7410 aplicado topicamente, numa concentração de 3mM, nos ratos não diminuiu o IOP a 1h, mas reduziu o IOP em 30% às 5h relativamente aos olhos contralaterais tratados com o veículo (fig. 44 e 45). Este efeito revelou-se ausente em ratos CB₁ *knockout*. Também foi testado o metabolito inativo do AM7410 – AM7408-, às 5h e verificou-se a ausência de efeito. Foi escolhido a concentração de 3mM porque a córnea representa uma barreira excepcional para a penetração de fármacos, necessitando de concentrações tópicas elevadas para assegurar uma quantidade suficiente de um dado fármaco para penetrar no alvo intraocular. O ligando AM7410 do recetor CB₁ de desativação controlada é um agonista do CB₁ potente e eficaz no modelo neuronal de sinalização canabinóide endógena e quando aplicado topicamente num modelo de rato normotensivo, reduz substancialmente a IOP em 30%, 5h após o tratamento, enquanto o seu metabolito não possui nenhum efeito. O olho é um local ideal para o uso do ligando de desativação controlada. É desenhado para ser rapidamente metabolizado na corrente sanguínea e pode ser aplicado topicamente e permite atravessar a córnea para a camera ocular onde vai atuar. Uma vez entrando nas esferas capilares de vários tecidos oculares, o composto exerce a sua ação farmacológica e é convertido à AM7408, um composto que não baixa a IOP quando aplicado topicamente. Pode-se regular a duração do efeito e possui como vantagem adicional o de permitir modificações estruturais para produzir canabinóides muito polares em que são esperados elevada solubilidade em preparações de gotas oculares assim como em lágrimas, o que resulta num aumento da absorção e da biodisponibilidade ocular do fármaco. (S. Miller et al., 2018.)

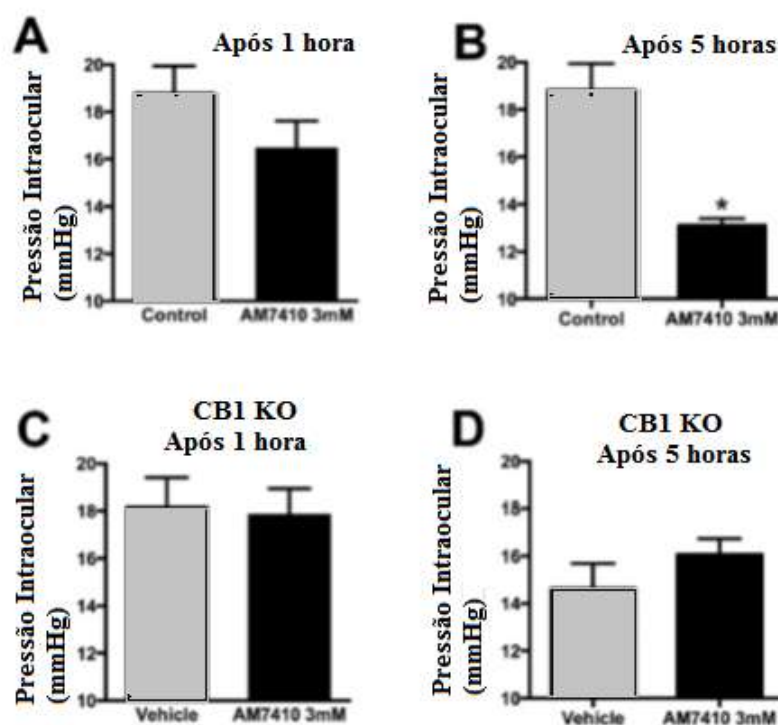


Figura 44 - O composto AM7410 diminui a IOP quando aplicado topicamente. (A,B) Redução da IOP após 5h da aplicação. (C, D) Ausência de redução no rato com o knockout para o CB₁. Adaptado de (S. Miller et al., 2018.)

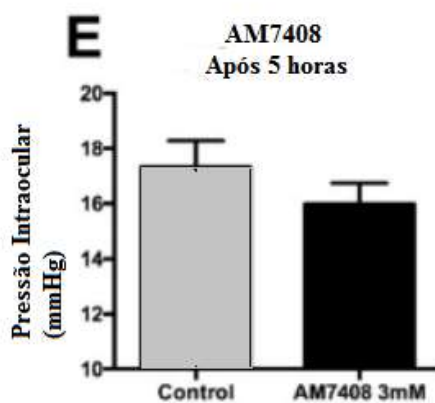


Figura 45 - O metabolito inativo AM7408 não reduz a IOP após 5h da aplicação. Adaptado de (S. Miller et al., 2018.)

Num estudo, foi observado que o THC quando aplicado topicamente, numa concentração de 5mM, diminuía o IOP relativamente ao olho contralateral tratado com o veículo (controlo) nos ratos machos e que esta redução era na ordem dos 30% e tinha uma duração de 8h. Por

outro lado, nos ratos fêmeas, com o mesmo tratamento, os resultados eram diferentes, uma vez que o efeito era menor às 4h após aplicação e às 8h não havia qualquer efeito. Com isto observou-se que o efeito do THC era dependente do sexo (fig. 46). (S. Miller et al., 2018)

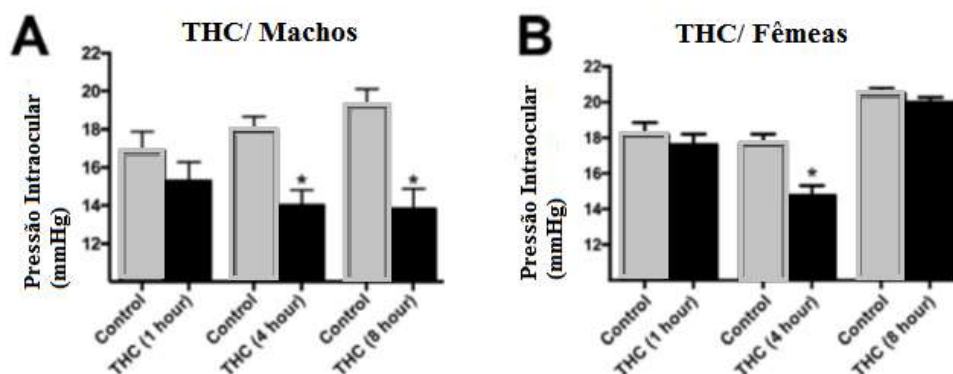


Figura 46 - O THC reduz a IOP por no mínimo 8 horas, mas dependente do sexo. (A) Aplicação tópica de THC (5mM) reduz a IOP comparativamente ao controlo. (B) Nas fêmeas a redução só é visível as 4h após aplicação. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)

Num outro ensaio do mesmo estudo observou-se que o THC diminui a IOP através de uma ativação combinada nos recetores CB_1 e GPR18, isto porque em ratos com ausência do recetor CB_1 , o efeito do THC era parcialmente eliminado, porque este também ativava o recetor GPR18. Aplicando topicamente o O-1918, um antagonista dos recetores GPR18, a uma concentração de 5mM, em ratos cujo gene para o recetor CB_1 havia sido retirado por *knockout*, evitou o efeito do THC, visto que após 1 e 4h da aplicação, não se registaram efeitos de redução da IOP. Desta maneira foi possível verificar que o THC está dependente dos recetores CB_1 e GPR18 para realizar a sua ação (fig. 47). (S. Miller et al., 2018) Outros estudos pré-clínicos com ratos na terapia anti-glaucoma encontram-se resumidos na tabela XXI.

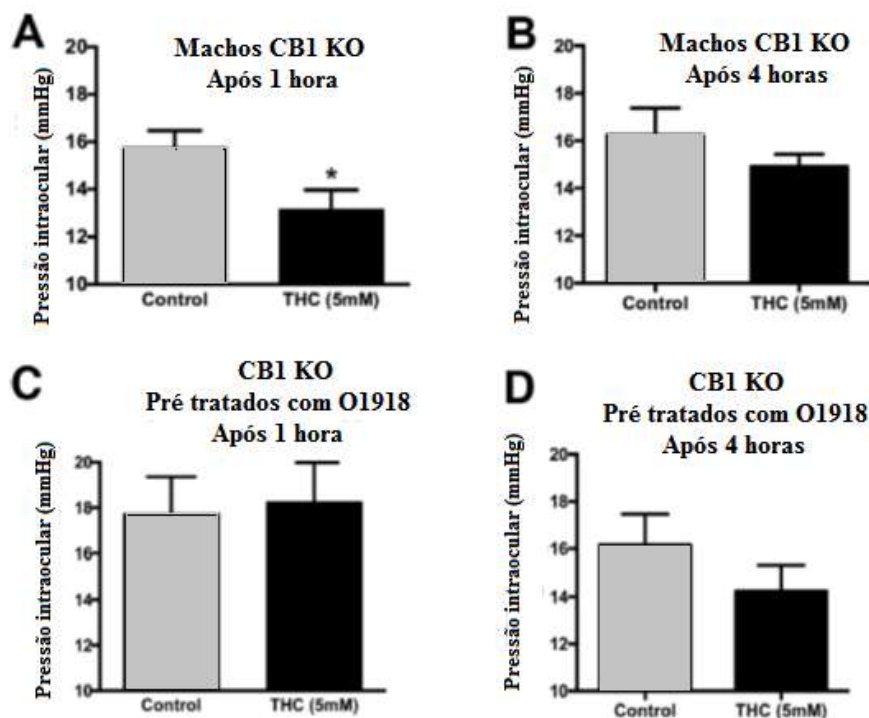


Figura 47 - O THC diminui a IOP através da ativação combinada dos receptores CB₁ e GPR18. A e B - tratamento com THC nos machos com *knockout* para receptores CB₁ ainda resulta numa queda parcial no IOP a 1h, mas não as 4h. C e D - O tratamento com THC nos ratos com *knockout* para os receptores CB₁ pré-tratados com o bloqueador dos receptores GPR18, O1918 (5mM) não resulta numa queda do IOP relativamente ao olho tratado com veículo controle. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)

Tabela XXI – Estudos pré-clínicos (*in vivo*, em ratos) com canabinóides no tratamento do glaucoma.

Preparação	Resultados	Referência
WIN-55-212,2	Ligação aos receptores CB ₁ e CB ₂ ; redução da IOP, ausência de sintomas psicotrópicos; duração do efeito: 1 mês	(Panahi et al., 2017)
CBD	Modulador alostérico negativo nos receptores CB ₁ ; aumento da IOP (5mM) ♂ e ♀ após 1-4h administração; ratos knockout CB ₁ : reduz IOP (1h) e nenhum efeito (4h) (fig. 48)	(S. Miller et al., 2018)
THC + CBD	CBD cancela o efeito do THC na redução da IOP (fig. 49)	(S. Miller et al., 2018)
	Expressão de mRNA para receptores CB ₁ e GPR18: ♂ > ♀ (fig. 50)	(S. Miller et al., 2018)

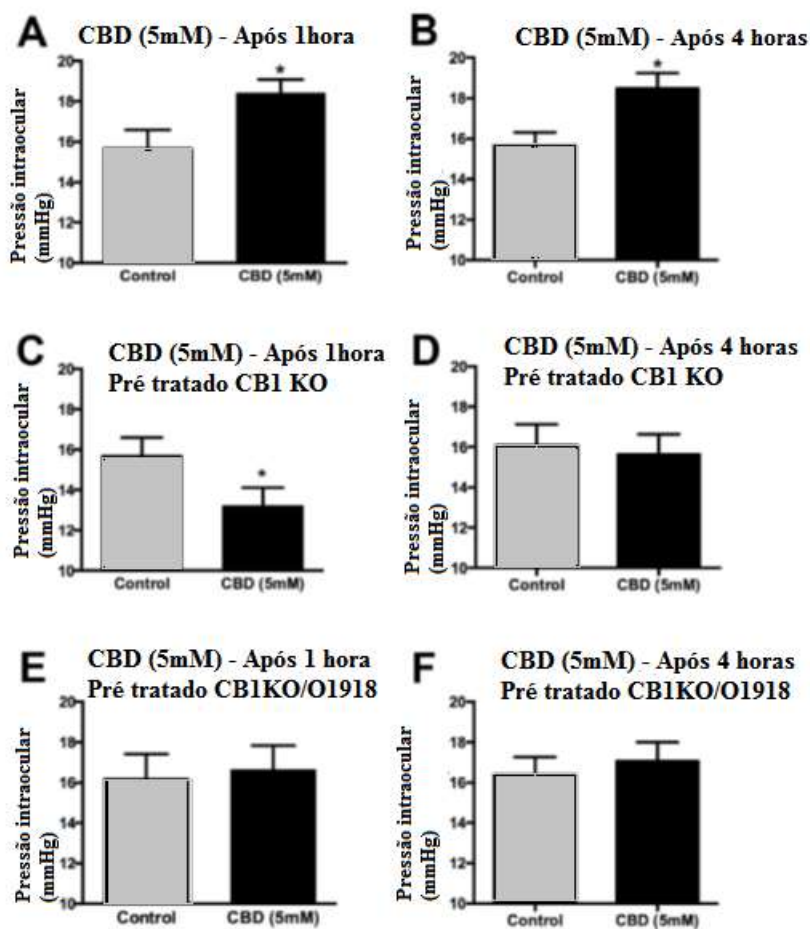


Figura 48 - O CBD possui duas ações independentemente opostas no IOP. (A, B) CBD a 5mM aumenta a IOP a 1h e às 4h. (C, D) O tratamento com CBD nos ratos com *knockout* para o CB₁ causa uma queda no IOP às 1h mas não às 4h. (E, F) O pré-tratamento com o antagonista dos GPR18 – O1918 – nos ratos com *knockout* para o CB₁ evita o efeito de diminuição do IOP do CBD a 1h. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)

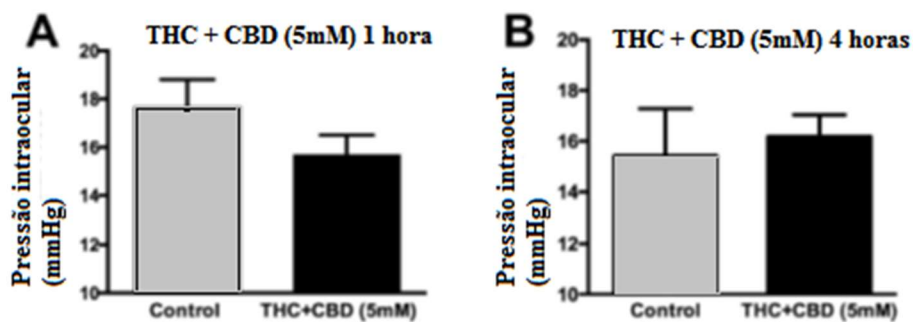


Figura 49 – O CBD pode interferir com os efeitos de redução do THC no IOP. (A, B) – o tratamento combinado de CBD e THC (5mM cada um) nos ratos machos do tipo selvagem não resulta numa queda do IOP a 1h e às 4h relativamente aos olhos contralaterais tratados com o veículo. Adaptado de (S. Miller et al., 2018)

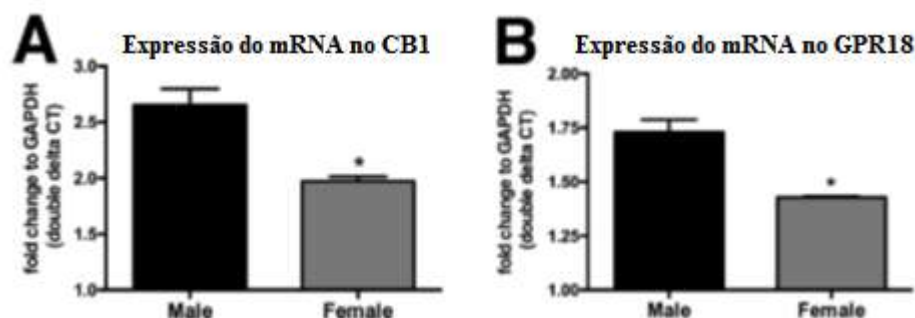


Figura 50- A expressão de mRNA para os recetores CB₁ e GPR18 é menor nas fêmeas. A expressão do mRNA para os recetores (A) CB₁ e (B) GPR18 é relativamente maior nos olhos dos ratos machos do que nas fêmeas.

Adaptado de (S. Miller et al., 2018)

Estudos clínicos

O único fator de risco conhecido e modificável para a progressão do glaucoma é o aumento da IOP. Uma IOP superior a 21mmHg é considerada hipertensão ocular, mas existem pacientes que possuem uma pressão dentro do intervalo fisiológico e ainda assim podem sofrer danos no nervo ótico mesmo a níveis reduzidos de IOP. A canábis medicinal pode ser um tratamento potencial para o glaucoma, uma vez que os estudos demonstram que o THC pode diminuir a IOP quando administrada oralmente, intravenosamente ou através do fumo. A diminuição do IOP é de 25% em 60 a 65% dos pacientes com ou sem glaucoma e tem uma relação dose-resposta, com aumento da dose associado a uma grande redução do IOP. O efeito de redução dura apenas de 3 a 4 horas. (Sun, Xu, Chadha, Chen, & Liu, 2015)

Colasanti et al (Colasanti, Brown, & Craig, 1984) realizaram um estudo para esclarecer os efeitos do CBD na pressão intraocular e a sua toxicidade ocular e neurológica tendo como comparação um extrato de canábis contendo THC. Concluíram que o CBD não só exercia um efeito hipotensivo ocular comparável em magnitude tanto na administração aguda como crónica, como não apresentava toxicidade ocular e neurológica ao contrário do extrato contendo THC.

Num estudo realizado por Porcella foi verificado o efeito do canabinóide sintético, WIN55212-2, na IOP em pacientes com glaucoma resistente às terapias convencionais. Os resultados demonstraram que a aplicação tópica deste reduziu a IOP em pacientes com glaucoma a duas concentrações diferentes, 25µg e 50µg (fig. 51) e que esta diminuição tem potencial de ser mediada pelo recetor CB₁. (Porcella, Maxia, Gessa, & Pani, 2001)

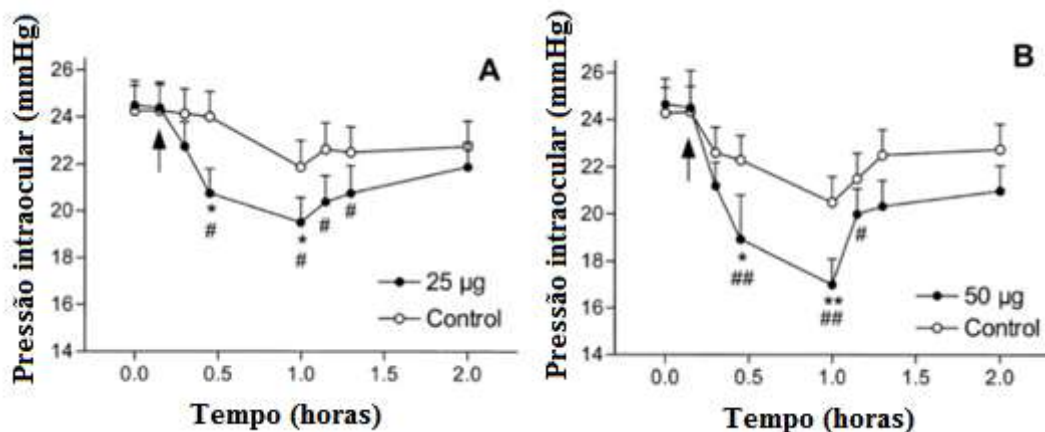


Figura 51– Redução do IOP em pacientes com glaucoma tratados topicamente com WIN55212-2 a 25µg (Gráfico A) e 50µg (Gráfico B). Adaptado de (Porcella et al., 2001)

São propostos três mecanismos de ação pela qual os canabinóides são capazes de reduzir a IOP. (Porcella et al., 2001; Sun et al., 2015)

Na primeira hipótese, o THC exerce os seus efeitos de redução do IOP através da ativação de um sistema de sinalização canabinóide, em especial os recetores de canabinóides CB₁, uma vez que é um agonista do CB₁ e a ativação deste diminui a pressão ocular. (Sun et al., 2015)

Na segunda hipótese, a inibição dos canais de cálcio pré-sinápticos pelos canabinóides podem reduzir a libertação de noradrenalina nos tecidos oculares e diminuir a produção de humor aquoso que depende do tónus adrenérgico produzido pelos recetores α_2 e β localizados no corpo ciliar. (Porcella et al., 2001; Sun et al., 2015)

Na terceira hipótese, os antagonistas α e β -adrenérgicos reduzem a diminuição do IOP induzida pelo THC em aproximadamente 50%. Em vez de haver uma redução da produção do humor aquoso, os canabinóides podem favorecer a abertura dos canais Schlemm-Fontana endoteliais que drenam o humor aquoso e cujas dimensões são menores nos olhos dos indivíduos com glaucoma comparativamente aos olhos de indivíduos normais. (Porcella et al., 2001) Outros estudos clínicos com canabinóides encontram-se descritos na tabela XXII.

Rafael Pereira Hartmann
 Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Tabela XXII - Dez estudos realizados com pacientes com glaucoma e os respetivos resultados. Adaptado de (Panahi et al., 2017)

Pacientes	Preparação	Resultados	Referência
-	CBD vs. THC	CBD exerce efeito hipotensivo ocular sem toxicidade ocular e neurológica vs THC	(Colasanti et al., 1984)
15 ♂, 18-30 anos	Canábis fumada (12mg THC)	↘ IOP após 80min, consumidores mais frequentes com IOP mais baixa ou sem efeito	((Flom, Adams, & Jones, 1975)
10 voluntários saudáveis, 20-30 anos	0,022 ou 0,044mg/Kg de THC I.V.	↘ IOP em 9 pacientes c/ baixa dose e todos os pacientes com dose elevada	(COOLER & GREGG, 1977)
256 pacientes c/ glaucoma	Canábis fumada (1-4% THC) ou 5-20mg de 9-THC oral	Maioria com ↘ IOP, efeito aditivo c/ fármacos anti-glaucoma convencionais	(Hepler & Petrus, 1976)
♂ 23 anos (HPPD), 4 pacientes jovens (controlo), 23-28 anos	Canábis fumada	HPPD no paciente, nenhuma alteração nos controlos	(Zobor et al., 2015)
9 pacientes com glaucoma de ângulo aberto de fase terminal, 38-77 anos	Canábis fumada ou cápsulas de THC	↘ IOP, desenvolv. de tolerância e toxicidade sistémica que limita o uso	(Flach, 2002)
6 pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto primário inicial	Preparação sublingual (5mg THC ou 20 e 40mg CBD)	↘ IOP pelo 9-THC, 40mg CBD produziu um aumento transitório do IOP, nenhum efeito secundário significativo	(Tomida et al., 2007)
8 pacientes com glaucoma resistente aos tratamentos convencionais, 53-72 anos	Aplicação tópica de WIN55212-2	↘ IOP diretamente através do CB1	(Porcella, Maxia, Gessa, & Pani, 2001)
18 pacientes com glaucoma	Dose única de nabilona (0.5mg)	↘ IOP 27,9%, 2-6h pós admin, sem efeitos secundários	(Newell, Stark, Jay, & Schanzlin, 1979)
32 pacientes com glaucoma	BW29Y (5 ou 10mg) ou BWI46Y (4, 8 ou 12mg)	BW29Y: ineficaz, BWI46Y: ↘ IOP, tonturas, desorientação, queda na pressão arterial	(Tiedeman et al., 1981)

Foi demonstrado também que o bloqueio da MAGL, uma enzima que decompõe o 2-AG, reduz substancialmente o IOP por 8h. A aplicação de THC nas formas tópica e em colírios revelam-se menos eficazes que a oral, intravenosa ou na forma fumada. O óleo tópico é ineficaz na redução devido à irritação ocular e estimulação de lágrimas que removem a medicação do olho, prevenindo a sua absorção. (Sun et al., 2015) A estratégia de solução deste problema é o desenvolvimento de agonistas dos recetores CB₁ que estejam otimizados para a aplicação tópica no olho. Os canabinóides clássicos, conhecidos atualmente, possuem o problema de ter uma elevada lipofilicidade e isto precisa de ser melhorado enquanto se mantém ou se aperfeiçoa a eficácia *in vivo*. (S. Miller et al., 2018.)

A aproximação da “desativação controlada” consiste na incorporação de um grupo carboxi éster metabolicamente lábil (*soft spot*) em posições estratégicas dentro da estrutura do THC originando agonistas CB₁ potentes e eficazes que são bioconvertidos a metabolitos inativos por esterases plasmáticas. A taxa de clivagem hidrolítica pode ser modulada utilizando características estereoquímicas adjacentes ao grupo éster (efeito enzimático). Isto permite desenvolver novos canabinóides com uma duração de ação previsível e é atrativo para o *design* de ativadores de CB₁ para uso oftálmico com efeitos limitados ou não psicoativos. Espera-se que estes agonistas CB₁ potentes exibam uma exposição ao tecido ocular maior devido à sua polaridade aumentada e após alcançarem o seu efeito terapêutico no olho, são desativados na circulação sanguínea por esterases. (figura 52) (S. Miller et al., 2018.)

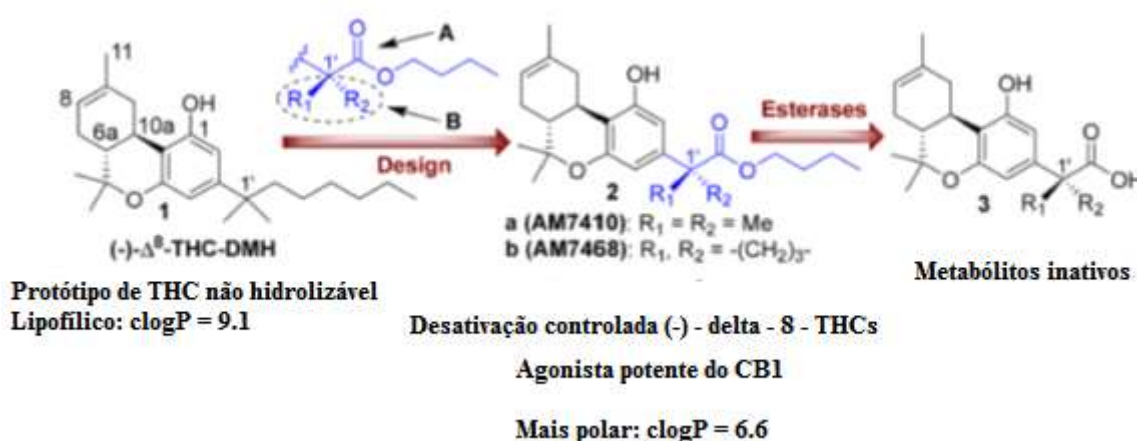


Figura 52 -Alteração dos ligandos do THC para uma forma mais polar. Adaptado de (S. Miller et al., 2018.)

Comparativamente às opções terapêuticas padrão, a canábis medicinal não parece oferecer um valor terapêutico superior dado o seu perfil de efeitos secundários significativamente pior. A quantidade de doses diárias para manter o efeito de redução da IOP possivelmente leva ao distúrbio de utilização da canábis (*Cannabis use disorder* – CUD) o que resulta numa lesão física e psicológica ao paciente. (Flach, 2002; Sun et al., 2015)

O THC e os canabinóides sintéticos reduzem a IOP de forma breve, havendo um risco de irritação ocular e toxicidade assim como uma possibilidade para efeitos secundários indesejáveis no SNC. Além disso, o desenho de fármacos para a aplicação tópica requer melhorias na bioatividade do composto com um equilíbrio nas propriedades físico-químicas para uma permeabilidade da córnea avançada e biodisponibilidade ocular. (S. Miller et al., 2018.)

Considerando a natureza de causar dependência, à curta duração de efeito e aos efeitos adversos danosos do uso da canábis medicinal, a maioria dos pacientes deve considerar tratamentos alternativos que ofereçam benefícios medicinais maiores e poucos efeitos adversos. Contudo, pode haver um papel do uso da canábis medicinal em pacientes com glaucoma de fase final cuja terapia médica máxima ou cirurgia tenha falhado ou que são fracos candidatos à cirurgia. (Sun et al., 2015)

Em suma, a tabela XXIII resume algumas conclusões para algumas das áreas terapêuticas de atuação da canábis.

Tabela XXIII – Resumo das conclusões do uso da canábis nas diversas indicações terapêuticas.

Indicação	Conclusão
Cancro	CBD com atividade anti-proliferativa e apoptótica em células nos ensaios in vitro, dependente ou independente da paragem do ciclo celular; terapia adjuvante da quimioterapia .
Epilepsia	Redução das crises em alguns estudos, contudo necessidade de mais estudos bem definidos para caracterizar perfil de segurança e verdadeira eficácia.
Ansiedade	Efeitos do CBD são bifásicos , ajudando a reduzir a ansiedade, mas sendo esta também um efeito adverso dependente da dose administrada.
Esclerose múltipla	Eficácia do Sativex® na redução da espasticidade em terapia adicional com perfil toxicológico aceitável e com efeitos adversos dependentes da dose.
Glaucoma	Redução breve da IOP com risco associado de irritação e toxicidade ocular ; papel em pacientes com glaucoma de fase final ou fracos candidatos à cirurgia.
Náuseas e Vômitos	Eficácia de ação antiemética nas náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, embora não utilizados em primeira linha .
Pediatria	Benefícios em estudos etnobotânicos ao longo do tempo e em ensaios e estudos em diferentes patologias. São necessários mais estudos controlados para assegurar segurança do uso em pediatria.

3.5 Segurança, Toxicologia e Efeitos adversos

Os canabinóides ligam-se a diversos tipos de transportadores de membranas tais como a superfamília *ATP-binding cassette* que incluem o *breast cancer-resistant protein* (BCRP) e a glicoproteína P (P-gp). Estudos pré-clínicos reportaram interações entre os canabinóides e o BCRP (Feinshtein, Erez, Ben-Zvi, Eshkoli, et al., 2013; M. L. Holland, Lau, Allen, & Arnold, 2007) e o P-gp (M. L. Holland et al., 2006; Tournier et al., 2010; Zhu, 2006), onde se verificou que a duração de exposição dos canabinóides afeta a expressão da P-gp (Arnold, Hone, Holland, & Allen, 2012; Feinshtein, Erez, Ben-Zvi, Erez, et al., 2013) havendo uma sob-regulação na exposição a longo prazo e uma sobre-regulação na exposição a curto prazo. (Alsherbiny & Li, 2018)

Estudos *in vitro* relataram uma modulação das expressões dos transportadores MRP1-MRP4 pelos antagonistas CB₁ (Wittgen et al., 2011). Além disso, houve uma inibição do transportador MRP1, de modo diferente, por vários canabinóides, onde se registou que o CBD era o inibidor mais potente seguido pelo CBN e THC. (Michelle L. Holland, Allen, & Arnold, 2008) No entanto, as concentrações dos canabinóides utilizados nestes estudos são mais elevadas que as frequentemente medidas pelos fumadores de canábis. (Bouquié et al., 2018)

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os canabinóides podem atuar nas isoenzimas P450 afetando o metabolismo de vários fármacos. Stout & Cimino (Stout & Cimino, 2014) realizaram um estudo de revisão sistemática onde demonstraram que o P450 estava envolvido no metabolismo de vários canabinóides exógenos: THC (CYP 2C9, 3A4), CBD (CYP 2C19, 3A4) e CBN (CYP 2C9, 3A4), que é apoiado por dados clínicos do metabolismo do THC e CBD. A inibição ou indução do CYP pelos canabinóides (exemplo: THC como indutor do CYP 1A2 e CBD como inibidor do 3A4) pode afetar o metabolismo de muitos fármacos metabolizados por estes CYPs. (Alsherbiny & Li, 2018)

Interações entre a canábis e outros fármacos

A informação disponível sobre a interação entre a canábis e outros fármacos é muito limitada, no entanto, extrapolando os dados de informações sobre os canabinóides aprovados pelo FDA verifica-se que a canábis parece interagir com diversos fármacos tais como: opióides, barbitúricos, varfarina, depressores do SNC, inibidores da protease, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, sildenafil, teofilina, oximorfona antidepressores tricíclicos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, naltrexona, dissulfiram, lítio, antipsicóticos neurolépticos e agentes anestésicos. (Alsherbiny & Li, 2018; Seamon, Fass, Maniscalco-Feichti, & Abu-Shraie, 2007) A tabela XXIV indica os principais resultados da interação entre a canábis e outros fármacos.

Tabela XXIX– Efeitos adversos da interação entre a canábis e alguns fármacos. Adaptado de (Seamon et al., 2007)

	Fármaco concomitante	Resultado
Canábis	Opióides	tolerância cruzada, potenciação mútua de efeitos
	álcool	depressão excessiva do SNC
	benzodiazepinas	
	relaxantes musculares	
	Inibidores de proteases	redução da eficácia por aumento da clearance
	teofilina	
	fluoxetina	episódios de mania
	sildenafil	enfarte do miocárdio
	antidepressivos tricíclicos	taquicardia e delírio
	agentes colinérgicos	taquicardia e hipertensão exacerbada
	naltrexona	aumenta efeitos de euforia
	dissulfiram	episódios hipomaniacos
	antipsicóticos neurolépticos	efeitos extrapiramidais, e redução da eficácia
corticosteroides sistêmicos	risco aumentado de imunossupressão	

Russo (2016) mencionou que não foram observadas interações entre fármacos (opioides, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, etc.) que pudessem contraindicar o uso da

canábis com qualquer fármaco específico, embora sejam possíveis de ocorrer efeitos sedativos aditivos. (Russo, 2016)

Um estudo num modelo de rato com dor neuropática descobriu uma interação sinérgica entre a gabapentina e o THC, onde a gabapentina não só melhorava a janela terapêutica do THC, mas também aumentava eficazmente a atividade anti-alodínica. (Atwal, Casey, Mitchell, & Vaughan, 2019)

A co-administração de CBD e clobazam (CLB) aumenta o nível sanguíneo de CLB em crianças com epilepsia (Geffrey, Pollack, Bruno, & Thiele, 2015). Um estudo recente semelhante demonstrou que a administração concomitante de CBD alterou significativamente os níveis séricos de topiramato, rufinamida, clobazam, eslicarbazepina e zonisamida em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento (Gaston, Bebin, Cutter, Liu, & Szaflarski, 2017). Os resultados dos testes da função anormal do fígado também foram observados em participantes a tomar valproato concomitantemente, indicando a importância de monitorização dos níveis séricos de fármacos antiepiléticos frequentemente utilizados e a função do fígado durante o tratamento com CBD. (Gaston et al., 2017) Por outro lado, um estudo em adultos saudáveis identificou que a administração concomitante de fentanil não afetava os níveis plasmáticos de CBD e a coadministração não produzia complicações cardiovasculares ou depressão respiratória durante as sessões de teste e que o CBD não potenciou os efeitos do fentanil (Manini, Yiannoulos, & Bergamaschi, 2015), no entanto, observou-se um aumento do cetoconazole (inibidor CYP3A4) e que a rifampina reduziu (indutor da CYP3A4) as concentrações de THC e CBD. (Stout & Cimino, 2014) Um estudo cruzado avaliou o uso de chá de canábis (Bedrocan[®]) com agentes quimioterápicos e não reportou qualquer interação com docetaxel e irinotecano. (Engels et al., 2007)

Um estudo de 21 indivíduos demonstrou que a canábis na forma vaporizada aumentou os efeitos analgésicos dos opióides sem alteração dos níveis plasmáticos de opióides. (Abrams, Couey, Shade, Kelly, & Benowitz, 2011) Um estudo aberto, prospetivo, não controlado, de 274 participantes identificou que a canábis reduziu o consumo de opióides. (Haroutounian et al., 2016)

A investigação atual geralmente apoia o uso da canábis medicinal como adjuvante, ou substituto de opióides, contudo uma sondagem recente nos Estados Unidos indica que a canábis pode aumentar o risco de desenvolver uso de opióides de prescrição não medica. (Olson, Wall,

& Liu, 2017) Um estudo em 32 adultos consumidores de canábis na forma de fumo identificou que uma dose reduzida de álcool (aproximadamente 0,065% de concentração de álcool no pico da respiração) aumentava os níveis sanguíneos de THC, o que pode explicar a falha na performance observada a partir da combinação canábis-álcool. (Hartman et al., 2015; Ronen et al., 2010) Face aos resultados dos vários estudos, Alsherbiny et al propõem o desenvolvimento de um programa a nível nacional para monitorizar o uso de diferentes formas de canábis em associação em diferentes distúrbios médicos diferentes, salvaguardando a segurança, especialmente nos idosos e nas pessoas com doenças crónicas ou distúrbios do fígado ou rins. (Alsherbiny & Li, 2018)

Interação canábis - doença

Devido às suas propriedades imunossupressoras o uso de canábis poderá apresentar risco nos pacientes com diabetes, HIV, lúpus, artrite reumatoide, cancro ou transplantados (órgãos). A canábis pode também exacerbar os distúrbios psiquiátricos em pacientes com esquizofrenia, psicose, distúrbio bipolar, depressão, distúrbios alimentares, distúrbios de pânico e ansiedade e em pacientes predispostos a tais distúrbios. Existe uma probabilidade quatro vezes maior de utilizadores que abusem de canábis desenvolverem depressão relativamente aos que não a utilizem. (Seamon et al., 2007)

Há registos de ocorrência de alucinações, ilusões e comportamento violento em pacientes esquizofrénicos que utilizem canábis, para além disso os pacientes com doença cardiovascular ou em risco de enfarte do miocárdio podem ter um risco aumentado de efeitos cardiovasculares com a canábis. A longo prazo a canábis está associada às doenças respiratórias que podem piorar a asma, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a tuberculose. Uma vez que a canábis demonstrou causar tonturas, pode complicar o diagnóstico e tratamento da vertigem. Pode também causar ganho de peso indesejável em pacientes obesos e com diabetes e prejudicar o crescimento intrauterino na gravidez e causar deficiências neuro-comportamentais no feto, além disso, a exposição pré-natal à canábis pode aumentar o risco de leucemia na infância. (Seamon et al., 2007)

Interações Canábis e outras drogas de abuso

A interação da canábis com outras drogas de abuso não tem sido estudada em detalhe. Tem sido demonstrado que não existe tolerância cruzada entre o THC e o LSD. São necessários estudos que comparem o potencial de abuso da canábis isolada e em combinação com outras drogas e os efeitos adversos na performance. (Sharma et al., 2012)

Dependência e Tolerância da Canábis

Os canabinóides parecem afetar os mesmos sistemas de recompensa que o álcool, a cocaína e os opióides. (Wickelgren, 1997) Estudos epidemiológicos mostraram evidências de dependência de canábis (Malhotra & Biswas, 2006; P. M. Miller & Plant, 2011) em consumidores a longo prazo (Karschner et al., 2009; Lemberger, Axelrod, & Kopin, 1971), em populações clínicas (Kerrigan & Phillips, 2001; Sharma, Srinivas Bharath, & Murthy, 2010) e em experiências controladas no desmame e tolerância (Ashton, 2001; Budney & Hughes, 2006; Maykut, 1985) A tolerância pode ocorrer em relação ao humor, performance psicomotora, dor, pressão arterial, temperatura corporal e propriedades antieméticas. Os elementos críticos da dependência de canábis incluem a preocupação com o seu uso, a compulsão em usar e o relapso ou uso recorrente da substância (N. S. Miller & Gold, 1989) Mais de 50% dos consumidores de canábis parecem ter um descontrole sobre o seu uso. (Jain & Balhara, 2008) Os sintomas tais como irritabilidade, ansiedade, desejo e sono desregulado têm sido relatados em 61-96% dos consumidores de canábis durante a abstinência. (Budney & Hughes, 2006; Hall, Degenhardt, & Teesson, 2004; Haney, 2005; Vandrey, Budney, Kamon, & Stanger, 2006)

Efeitos adversos fisiológicos

O consumo de canábis pode originar efeitos fisiológicos e comportamentais, (Devane et al., 1992; E. Gardner & Lowinson, 1991; Herkenham et al., 1990) Os efeitos fisiológicos incluem: alterações rápidas na frequência cardíaca e na pressão arterial diastólica, sufusão conjuntival, boca e garganta seca, aumento de apetite, vasodilatação, frequência respiratória reduzida (Howlett, Bidaut-Russell, & Melvin, 1990; Matsuda, Lolait, Brownstein, & Young, 1990) e olhos vermelhos (Zhang & Ho, 2015). A canábis pode também afetar o sistema

imunitário e endócrino e o seu abuso está associado a lesão dos pulmões e alterações no eletroencefalograma (EEG) (Ashton, 2001; E. L. Gardner & Vorel, 1998; E. Gardner & Lowinson, 1991; Musty, Reggio, & Consroe, 1995; Wickelgren, 1997) Relativamente aos efeitos comportamentais estes podem incluir: sentimento de euforia, relaxamento, alteração da percepção do tempo, falta de concentração, dificuldade na aprendizagem (Sharma et al., 2012), ansiedade ou agitação, ilusões, sentimentos de despersonalização, alucinações, falha no julgamento e na atenção. (Zhang & Ho, 2015) Têm sido também reportados alteração da memória e no humor tais como reações de pânico e paranoia. (Sharma et al., 2012) Embora estes efeitos durem normalmente de 2 a 4 horas, os efeitos da canábida na cognição podem durar muito mais tempo, alcançando as 5 -12h. A administração oral ao reduzir, significativamente, a biodisponibilidade não está, normalmente, associada a estes sintomas. Indivíduos que consomem elevadas doses, por via oral, podem ser confundidos, uma vez que podem ter outros sintomas clínicos não só hipotensão e hipotermia, mas também manifestações psiquiátricas tais como a psicose. (Zhang & Ho, 2015)

Num estudo de revisão realizado por Sachs (Sachs, McGlade, & Yurgelun-Todd, 2015) incluiu-se alguns dos efeitos adversos potenciais da canábida a curto e a longo prazo. Uma vez que um dos métodos de administração da canábida se faz através do fumo, ocorrem efeitos a nível respiratório. O seu uso a curto prazo poderá provocar aumento da inflamação nas grandes vias aéreas, aumento da resistência à passagem de ar e destruição do tecido pulmonar. Já o seu uso a longo prazo, poderá causar risco aumentado de bronquite crónica, aumento do risco de enfisema, inflamação respiratória crónica e distúrbio na função respiratória. A nível cardiovascular, a canábida poderá causar a curto prazo os seguintes efeitos: taquicardia, débito cardíaco aumentado, vasodilatação sistémica e aumento da pressão arterial. Em indivíduos com problemas cardíacos pré-existentes poderá haver ainda angina, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca e cardiomiopatia. A longo prazo, os efeitos são revertidos causando bradicardia e hipotensão, por exemplo. (Sachs et al., 2015)

No sono, a canábida tem também um impacto especial, pode causar sedação e sonolência, que por sua vez poderá ser útil, na medida em também aumenta o tempo total de sono em indivíduos com problemas em dormir dos quais se destacam os pacientes com cancro que sofrem de dor crónica, indivíduos com distúrbio de *stress* pós-traumático e indivíduos com insónia. Por outro lado, diminui o sono de ondas lentas o que se traduz por má qualidade de sono ainda que este seja de longa duração. Relativamente à capacidade da canábida de induzir

ao aparecimento do cancro, a literatura tem opiniões divergentes e por vezes contraditórias. Alguns estudos relatam um risco aumentado de cancro da próstata, cancro cervical, cancro do pulmão e glioma. No sistema imunitário, a canábida apresenta tanto propriedades imunossupressoras como anti-inflamatórias e neuroprotetivas dependendo do nível em que se apresentem. Os endocanabinóides melhoram a resposta imunitária, ao passo que os canabinóides exógenos possuem efeitos imunossupressores. (Sachs et al., 2015)

Diversos efeitos adversos têm sido associados ao uso de canábida, por essa razão, esta não é considerada uma substância totalmente benigna. O fumo da canábida contém mais carcinogénicos que o fumo do tabaco, o que pode levar ao cancro do pulmão e que por sua vez é um fator de risco no desenvolvimento de doenças respiratórias. O seu uso também está associado ao risco de cancro da cabeça e pescoço, fibrilação atrial, enfarte do miocárdio, AVC e bronquite crónica. Crianças cujas mães fumaram canábida na gravidez podem ter um risco aumentado de desenvolver leucemia. (Todaro, 2012) Uma revisão sistemática propôs *guidelines* para o uso seguro da canábida. quando não é administrada sob controlo médico, nas quais são dadas recomendações para o uso com segurança, de modo a evitar posteriores efeitos adversos a curto e a longo prazo. (Tabela XXV). (Fischer et al., 2017)

Tabela XXV– Recomendações (1-5) para o uso seguro da Canábis. Adaptado de (Fischer et al., 2017)

Recomendação	Descrição	Grau de Evidência
1	A abstenção do uso é a melhor maneira de evitar os riscos. Os efeitos adversos a curto e a longo prazo variam com as características do consumidor, os padrões de uso e a qualidade do produto.	Não aplicável
2	A idade de início da utilização da canábis está associada à subseqüentes efeitos adversos para saúde e efeitos sociais. Quanto mais tarde for iniciado o uso da canábis, menores os riscos associados.	Substancial
3	Produtos contendo elevado conteúdo em THC estão geralmente associados a elevados riscos de problemas mentais e comportamentais. Uma vez que o CBD consegue atenuar os efeitos colaterais do THC, deve-se usar produtos contendo uma mistura dos dois.	Substancial
4	Evitar uso de canabinóides sintéticos, visto que os efeitos adversos agudos e crônicos são mais severos.	Limitada
5	A inalação frequente de canábis em combustão afeta negativamente a saúde respiratória. Evitar o fumo do material em combustão (utilizando vaporizadores ou comestíveis). Os comestíveis eliminam o risco respiratório, mas o início tardio dos efeitos psicoativos resulta no uso de doses maiores e conseqüentemente efeitos adversos aumentados.	Substancial

Tabela XXV– Recomendações (6-10) para o uso seguro da Canábis. (Cont.) Adaptado de (Fischer et al., 2017)

Recomendação	Descrição	Grau de Evidência
6	Evitar prática da inalação profunda, segurar o ar ou manobra de Valsalva para aumentar a absorção do ingrediente psicoativo durante o fumo, pois aumenta a ingestão de material tóxico no sistema pulmonar.	Limitada
7	Uso frequente ou intenso está fortemente associado a elevados riscos de efeitos adversos para a saúde e meio social. Manter o uso em frequência ocasional (ex: uso uma vez por semana ou só aos fins de semana)	Substancial
8	A condução sob efeito de canábis está associada a riscos elevados de acidentes. Recomendável abstenção na condução ou operação de máquinas no mínimo 6h após o uso de canábis. O uso em associação com álcool deve ser evitado.	Substancial
9	Populações com maior probabilidade de risco em relação aos efeitos adversos (predisposição ou com história familiar de psicose ou uso de substâncias e grávidas)	Substancial
10	Quanto mais cedo se inicia o uso de canábis de elevada potência, maior a probabilidade e risco de sofrer de problemas agudos e crónicos.	Limitada

Com a legislação recente relativa ao uso da canábis em Portugal a Ordem dos Farmacêuticos emitiu um parecer no qual discute os efeitos adversos e tóxicos que podem derivar do uso de canabinóides. Embora, diretamente, não haja risco de morte com uma dose elevada de canabinóides, o seu uso pode trazer outros problemas que poderão originar em morte, como exemplo: carcinogénese, quando a canábis é fumada. Como efeitos tóxicos destacam-se

então: carcinogenicidade, indução de psicose e esquizofrenia e efeitos aditivos. (Fonseca, Filipe, Carvalho, & Campos, 2018)

De acordo com o parecer, a canábis apresenta efeitos cancerígenos semelhantes aos do tabaco, pois ambos partilham dos mesmos constituintes, por exemplo, o alcatrão e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Quando a canábis é fumada, ocorre um aumento da concentração de carboxiemoglobina e de alcatrão em cerca de cinco e quatro vezes respetivamente, sendo um terço retido nas vias aéreas inferiores. Isto deve-se ao uso de cigarros sem filtro e inalações mais profundas. (Fonseca et al., 2018)

Um estudo com 50.000 indivíduos entre os 18 e 20 anos de idade, analisados durante 40 anos, verificou que o consumo elevado de canábis havia duplicado o risco de desenvolver cancro de pulmão. (Callaghan et al, 2005)

Como efeitos adversos fisiológicos e comportamentais do parecer e dos estudos anteriores destacam-se os apresentados na tabela abaixo (tabela XXVI).

Tabela XXVI - Resumo dos efeitos adversos fisiológicos e comportamentais do uso da Canábis.

Efeitos adversos	Referência
Efeitos fisiológicos	
Olhos vermelhos	(Zhang & Ho, 2015)
Alteração na frequência cardíaca, na pressão arterial diastólica e na frequência do pulso	(Matsuda, Lolait, Brownstein, & Young, 1990), (Howlett, Bidaut-Russell, & Melvin, 1990), (Fonseca et al., 2018)
Boca e garganta seca Aumento do apetite Vasodilatação Frequência respiratória reduzida Sufusão conjuntival	(Matsuda, Lolait, Brownstein, & Young, 1990), (Howlett, Bidaut-Russell, & Melvin, 1990)
Problemas na fala e visão desfocada Sonolência e vertigem Descoordenação motora Desregulação da função endócrina e da regulação da temperatura corporal	(Fonseca et al., 2018)
Efeitos comportamentais	
Sentimento de euforia Relaxamento Alteração da percepção do tempo Dificuldade na aprendizagem Reações de pânico e paranoia Alteração de humor	(Sharma, 2012)
Falta de concentração e memória	(Sharma, 2012), (Fonseca et al., 2018)
Ansiedade ou agitação Ilusões Sentimentos de despersonalização Falha no julgamento e na atenção	(Zhang & Ho, 2015)
Alucinações	(Fonseca et al., 2018), (Zhang & Ho, 2015)
Depressão Pensamentos suicidas Desorientação comportamental Diminuição do quociente de inteligência (quando início na adolescência) Síndrome de abstinência	(Fonseca et al., 2018)

Efeitos adversos psiquiátricos

A canábis está associada a um amplo espectro de distúrbios psiquiátricos. Existe uma forte evidência do uso da canábis em precipitar a esquizofrenia, com um aumento para o dobro do risco ou exacerbar os seus sintomas e uma evidência razoável de que a mesma possa exacerbar os sintomas de psicose, com um aumento em quatro vezes para o risco de psicose. (Sharma et al., 2012; Zhang & Ho, 2015) A etnia e as variantes genéticas desempenham também uma função importante, uma vez que, indivíduos que são homozigóticos para os alelos Val/Val no genótipo catecol-O-metiltransferase (COMT) tendem a ter um risco aumentado comparativamente aos indivíduos que são homozigóticos para os alelos MET/MET no genótipo COMT. (Zhang & Ho, 2015) O uso elevado de canábis está também associado a um início mais precoce de psicose, de acordo com uma meta-análise que reportou que o início era de 2,70 anos mais cedo comparativamente aos controlos. (Large, Sharma, Compton, Slade, & Nielsen, 2011)

O uso elevado de canábis (30-50mg forma oral e 8-30mg forma de fumo) pode causar uma psicose do tipo mania e atuar de um modo geral como um precipitante para o relapso da mania em pacientes bipolares, piorando a severidade e duração destes sintomas maníacos. (Sharma et al., 2012; Zhang & Ho, 2015)

Uma meta-análise envolvendo 57 estudos (Lev-Ran et al., 2014) verificou que existe um aumento razoável no risco de desenvolvimento de depressão entre os consumidores frequentes de canábis, sendo isto possível pelo fato da canábis atuar nos recetores CB₁ no cérebro causando uma regulação na experiência emocional (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003) . É de salientar ainda que o mesmo estudo reporta uma associação do consumo de canábis com um elevado risco de suicídio tanto nos indivíduos com e sem psicose. (Zhang & Ho, 2015)

O uso de canábis está associado a múltiplas manifestações médicas, tendo implicações no desenvolvimento do cérebro na adolescência e deste modo possuindo um efeito de mediação nos processos cognitivos. (James, James, & Thwaites, 2013) Estudos radiológicos, tais como os estudos de imagem funcional, revelaram um défice na *performance* neuropsicológica dos consumidores de canábis (Alecia D Schweinsburg, Brown, & Tapert, 2008). As descobertas dos estudos de imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) revelaram também que existem atividades reduzidas nos córtices occipital e pré-frontal dorso lateral direito, mas uma

ativação superior no córtex parietal posterior direito. (A. D. Schweinsburg & Nagel, 2008) Tem sido observado que o uso crônico de canábis na adolescência está associado a uma menor eficiência na função executiva e na atenção, provavelmente devido a um distúrbio na conexão frontoparietal, associado a uma hiperatividade compensatória pré-frontal direita. (Zhang & Ho, 2015)

Reações alérgicas à canábis

Decuyper (Decuyper et al., 2015) estudou as consequências da exposição à canábis concluindo que esta pode trazer sérios problemas à saúde, nomeadamente o desenvolvimento de reações alérgicas, reações estas que dependem principalmente do meio de exposição. Por exemplo, se a canábis for consumida pelo fumo ou pela vaporização, desenvolvem-se reações respiratórias tais como rinoconjuntivite, asma e angioedema da pálpebra. Estes sintomas respiratórios também podem derivar da exposição passiva ao fumo da canábis ou pela inalação do pólen das plantas da *Cannabis sativa*. O manuseio das plantas pode levar à urticária de contato e à dermatite de contato. O angioedema periorbital pode ser despoletado por alergénios que se tornam aéreos. Finalmente, a anafilase pode resultar da ingestão das sementes da canábis ou quando se bebe o chá de canábis.

Canábis nos Idosos

Em 2014, uma revisão sistemática realizada por Van den Elsen (G. A.H. Van den Elsen et al., 2014) reuniu evidências sobre indicações, eficácia, segurança e farmacocinética da canábis em indivíduos idosos (≥ 65 anos). A inclusão de idosos foi verificada em 74% dos ensaios controlados analisados, sendo que cinco estudos reportaram dados de idosos em separado. Os estudos não demonstraram eficácia na discinesia, falta de ar e náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, embora dois estudos demonstrassem que o THC possa ser útil no tratamento da anorexia e dos sintomas comportamentais na demência. Sintomas do tipo sedativo foram os efeitos adversos mais frequentemente observados nos tratamentos com canabinóides. Contudo, são necessários ensaios mais robustos para avaliar a eficácia e segurança dos canabinóides nos indivíduos idosos, uma vez que existem falta de estudos que comprovem evidência do seu uso nestes pacientes.

Um estudo prospetivo posterior, mais recente, realizado por (Abuhasira, Schleider, Mechoulam, & Novack, 2018) avaliou não só as características da população idosa a utilizar canábis mas também a segurança e eficácia do tratamento. O estudo incluiu questionários cujos resultados a serem avaliados foram a intensidade da dor, qualidade de vida e efeitos adversos. A média de idades situou-se nos 74,5 anos e as indicações do tratamento da canábis foram dor (66,6%) e cancro (60,8%). Após 6 meses de tratamento, 93,7% dos que responderam reportaram melhorias na dor cujo nível foi reduzido de 8 para 4 (escala de 0-10). Os efeitos adversos reportados foram: tonturas (9,7%) e boca seca (7,1%). Após seis meses, 18,1% dos inquiridos interrompeu a utilização de analgésicos opióides ou reduziu a sua dose.

Canábis no feto e nas crianças

Um estudo observou que vacas alimentadas com vegetação contendo canábis exibiam os principais metabolitos da mesma no leite e as crianças que se alimentavam deste leite mostravam metabolitos da canábis na urina, sugerindo um consumo passivo através do leite. (Sharma et al., 2012) Os canabinóides possuem grandes efeitos na secreção da hormona pituitária anterior, deste modo, o THC inibe a gonadotropina, a hormona de crescimento, a libertação da hormona estimulante da tiroide e estimula a libertação de corticotropina. Como consequência, tem um impacto na função do sistema reprodutivo, no metabolismo e no eixo endócrino relacionado ao estresse. (Murphy, Muñoz, Adrian, & Villanúa, 1998) Possui também o potencial de inibir a lactação através da inibição da produção de prolactina, por via direta da ação na glândula mamária, reduzindo deste modo a quantidade e qualidade do leite materno. (Sharma et al., 2012)

Dados clínicos e farmacocinéticos indicam que o consumo de canábis não é seguro durante a gravidez e a amamentação e que o THC acumulado no leite materno humano pode expor as crianças à canábis através do leite materno. Estas, posteriormente irão excretar o THC na urina durante as primeiras duas a três semanas. (Sharma et al., 2012) Como consequência, as crianças podem exibir efeitos fisiológicos tais como sedação, redução do tônus muscular e outros efeitos adversos. (Garry et al., 2009) O uso de canábis pode também afetar o desenvolvimento cerebral tanto nos períodos críticos de desenvolvimento do feto como na maturação na adolescência, o que por sua vez, tem um impacto na neuropsiquiatria, no

funcionamento cognitivo e comportamental influenciando a produtividade adulta futura. (Jaques et al., 2014)

Esta exposição no período pré-natal altera também a homeostase dos neurotransmissores incluindo a regulação e expressão do gene da dopamina estriatal ventral D₂ que leva a alterações epigenéticas que contribuem, por sua vez, para um risco a longo prazo de problemas neuropsiquiátricos incluindo distúrbios do controlo do impulso associados a comportamentos de vício e outros distúrbios psiquiátricos. (Calvigioni & Hurd, 2015; DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, 2011)

(Trivedi, 2006) registou uma associação com os aspetos comportamentais cognitivos tais como: o foco de atenção, a memória de trabalho, o planeamento e os distúrbios na função executiva (incapacidade de planeamento, organização, priorização, atenção, memória de detalhes e controlo de emoções). O estudo de Smith (A. M. Smith, Fried, Hogan, & Cameron, 2006), por sua vez, demonstrou que os défices cognitivos eram de longa duração, visto que, os adultos jovens entre os 18 e 22 anos, que foram expostos à canábis na época pré-natal demonstraram uma alteração no funcionamento neuronal durante o processo de memória de trabalho visual e espacial.

Fergusson (Richard W. Foltin, Fischman, & Byrne, 1988), realizou um estudo de modo a averiguar o impacto do uso da canábis na gravidez e observou que o uso da mesma não estava associado a um risco aumentado da mortalidade perinatal ou na morbidade numa amostra de doze mil mulheres com diferentes estilos de vida e estratos sociais. No entanto, o uso frequente ao longo da gravidez pode estar associado a diminuições estatisticamente detetáveis do peso corporal à nascença.

Nos recém-nascidos, um estudo registou um decréscimo no peso corporal à nascença e uma redução da circunferência da cabeça das crianças cujas mães utilizaram a canábis comparativamente às que não utilizaram ou às que utilizaram tabaco. (Hadlock, Harrist, Carpenter, Deter, & Park, 1984) Outro estudo realizado por Fried (Fried, 1999) examinou o peso, a altura e também a circunferência da cabeça nas crianças que sofreram exposição pré-natal à canábis e aos cigarros, desde a nascença até a pré-adolescência. Foi observado que a exposição pré-natal à canábis não estava significativamente relacionada com nenhuma medida de crescimento à nascença, embora se tenha observado uma menor circunferência da cabeça em

todas as idades, que foi estatisticamente significativo entre os pré-adolescentes nascidos de consumidores regulares de canábis.

De igual modo, outro estudo (El Marroun et al., 2010) registou uma diminuição do diâmetro interior da aorta nos fetos expostos à canábis o que sugere um atraso no crescimento fetal devido à diminuta acessibilidade ao oxigénio e aos nutrientes, limitando, por sua vez, a própria organogénese e sendo prejudicial para o desenvolvimento do sistema nervoso do feto. É de salientar que os ganhos rápidos no peso ou na circunferência da cabeça nas quatro semanas após o nascimento podem contribuir para o futuro quociente de inteligência da criança. (Smithers, 2013)

Efeitos adversos na reprodução humana

Sistema reprodutor feminino

Elevadas doses de THC nos animais resultam em reduzidas secreções de testosterona, distúrbios na produção de esperma, na motilidade e na viabilidade e interrupção do ciclo ovulatório. Diversos estudos demonstraram que o fumo da canábis na gravidez pode diminuir o peso à nascença e existem evidências que sugerem que as crianças expostas à canábis no útero sofrem de efeitos comportamentais e de desenvolvimento durante os primeiros meses de vida (Kumar, Chambers, & Pertwee, 2001). Estudos mais recentes sugerem que a canábis pode reduzir a fertilidade nas mulheres pelo distúrbio na libertação hipotalâmica de hormona libertadora de gonadotropina (GnRH), levando a redução na produção de estrogénio e progesterona e aos ciclos menstruais onde há falha de ovulação (ciclos anovulatórios). (Brents, 2016)

Alguns estudos têm se focado no impacto dos endocanabinóides na implantação do blastocisto durante a gravidez (figs. 53 e 54). A redução da atividade da FAAH no útero do rato durante o início da gravidez pode permitir a presença de elevados níveis de AEA nos locais de implantação. Aqui o AEA pode ser essencial na modificação do endométrio pela inibição de junções GAP. Por outro lado, níveis reduzidos de AEA têm de ser garantidos nos locais de implantação de modo a reduzir os efeitos tóxicos causados por estes lípidos aos blastocistos. As reduções destes níveis podem ser alcançadas através da ativação do transportador de

membrana da anandamida (AMT) e FAAH expressos pelos blastocistos, assim como pelas células epiteliais uterinas. A função dupla do AEA dependente do local de concentração tem sido proposta para explicar os efeitos anti-proliferativos (elevados níveis de AEA) e pró-proliferativos (baixos níveis de AEA) no crescimento do trofoblasto nos locais de implantação. (Mechoulam, 2005)

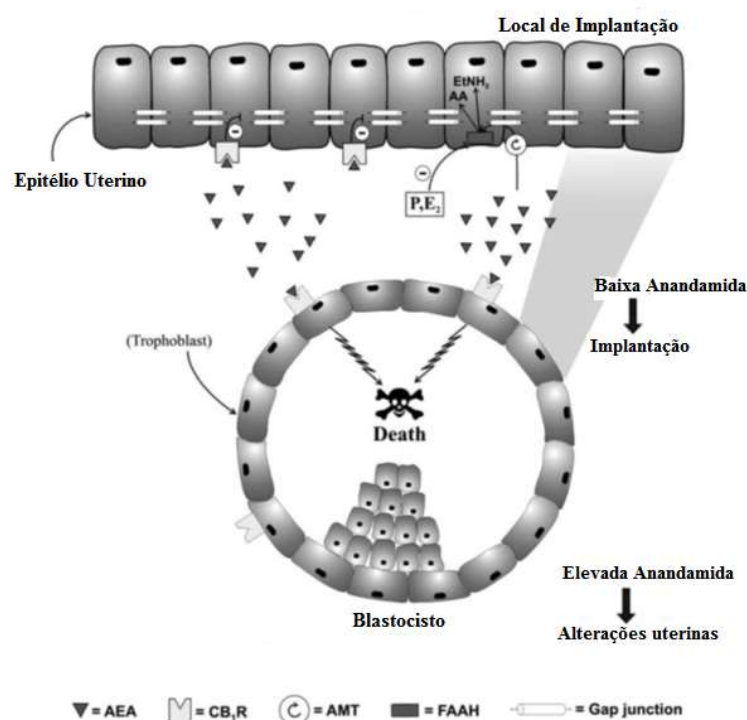


Figura 53 - Efeitos locais da anandamida na implantação do blastocisto e na alteração do útero. Adaptado de (Mechoulam, 2005)

A ligação do AEA aos recetores CB_1 no blastocisto leva a apoptose, enquanto a sua ligação aos recetores CB_1 do epitélio uterino inibe as junções GAP e leva à modificação do útero durante a gestação. O AMT e o FAAH presente nas células epiteliais uterinas clivam o AEA em etanolamina e AA, protegendo assim o blastocisto contra os efeitos nocivos do AEA. (Mechoulam, 2005)

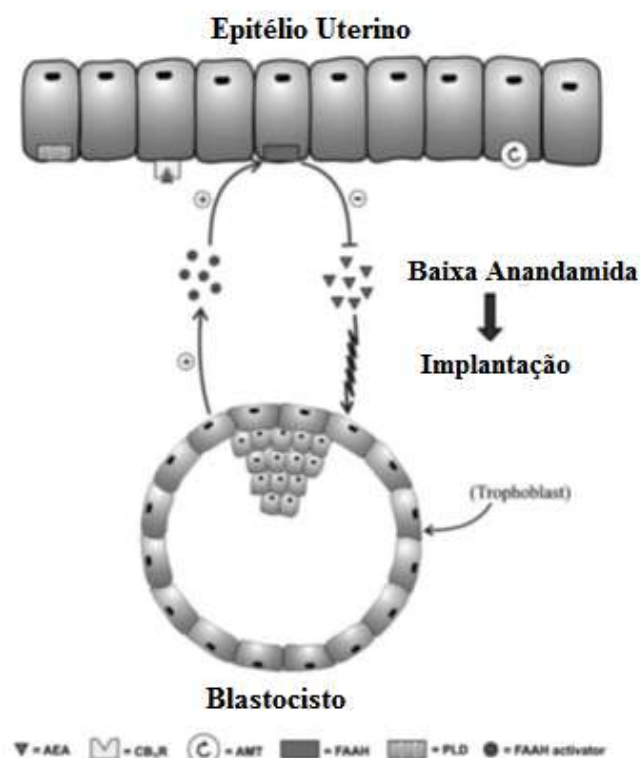


Figura 54 - Interações entre o blastocisto e o epitélio uterino. Adaptado de (Mechoulam, 2005)

No local de implantação, os blastocistos libertam um composto lipídico que é capaz de ativar a FAAH nas células epiteliais uterinas, isto leva à clivagem de anandamida, reduzindo, deste modo, os níveis uterinos e os efeitos nocivos em relação à implantação do blastocisto. (Mechoulam, 2005)

Segundo um estudo de revisão (Brents, 2016), as mulheres que utilizam a canábis possuem uma taxa ligeiramente elevada de ciclos menstruais anovulatórios. O mecanismo fisiológico por detrás da interrupção do ciclo menstrual passa pelo envolvimento do THC, o constituinte psicoativo da canábis no eixo hipotálamo-pituitária-ovário (HPO) que regula a reprodução feminina. Através de investigações em humanos e em modelos animais (ratos e macacos Rhesus) pensa-se que o THC bloqueie a libertação da hormona libertadora de gonadotropina (GnRH) e a hormona libertadora de tirotropina (TRH) no hipotálamo evitando assim que estas hormonas promovam a libertação de prolactina e das gonadotropinas (hormona foliculo estimulante (FSH) e LH).

Sistema reprodutor masculino

É já bem conhecido, que os recetores canabinóides CB₁ e CB₂ estão presentes em muitos locais dentro do sistema reprodutor, estando o recetor CB₁ presente nos testículos, próstata, *vas deferens* e espermatozoides (região acrossomal e região intermédia) enquanto que o recetor CB₂ se encontra nas células de Sertoli e também nos espermatozoides. Há registos que a canábis provoca uma desregulação do eixo HPG com uma redução específica numa hormona chave – a hormona luteinizante (LH) – o que por sua vez vai afetar a testosterona e a espermatogénese. A canábis também afeta o sémen e a função do esperma pela atuação através dos recetores canabinóides e vanilóides. (Agarwal et al., 2015; Dalterio, Bartke, & Mayfield, 1981)

Um estudo de revisão sistemática sobre a associação da canábis e a incidência de cancro do testículo, observou que o uso de canábis de modo crónico (>10 anos) e semanalmente, estava associado a um risco aumentado de desenvolvimento de tumor nas células germinativas do testículo (TCGT) e em especial nos tumores não seminomas¹³ não havendo, contudo, evidência suficiente para uma relação do uso da canábis com tumores seminomas¹⁴. Pensa-se que os efeitos dos canabinóides possam estar relacionados com distúrbios no eixo hipotálamo-pituitária-testículo (HPT), um sistema de feedback endócrino que está relacionado com a função de espermatogénese. Ainda assim não se sabe ao certo qual o mecanismo de ação que leva à carcinogénese a partir do distúrbio na normal regulação de hormonas e na função testicular. O tempo de exposição está também relacionado com a probabilidade de se desenvolver cancro, ou seja, indivíduos expostos à canábis antes dos 18 anos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de um TGCT não seminoma comparativamente aos não utilizadores, significando que qualquer distúrbio carcinogénico ao eixo HPT ocorre antes ou durante a puberdade. (Gurney, Shaw, Stanley, Signal, & Sarfati, 2015)

Uma revisão sistemática avaliou o impacto da canábis no funcionamento sexual e concluiu que doses agudas ou baixas de canábis podem aumentar o funcionamento sexual humano (exemplo: desejo sexual e prazer/satisfação em alguns indivíduos). Por outro lado, o

^{13, 41} Tumores seminomas têm origem nas células que produzem os espermatozoides. Tumores não seminomas têm origem em outros tipos de células. (Medline Plus, 2019)

uso crónico de doses elevadas de canábis pode levar a um efeito negativo no funcionamento sexual tais como falta de interesse, disfunção erétil e anorgasmia. (Balon, 2017)

Toxicidade aguda

Em animais, a administração de elevadas doses de THC, de outros canabinóides e endocanabinóides produz uma resposta caracterizada por hipotermia, hipolocomoção, catalepsia e antinociceção, em que o recetor CB₁ é o responsável por estes efeitos. (Ledent et al., 1999) A toxicidade do THC é baixa e estudos em animais demonstraram uma grande separação entre a dose farmacologicamente eficaz e as doses letais. (Thompson, Rosenkrantz, Schaeppi, & Braude, 1973) Além disso, não foram relatados casos de morte após administração oral de doses de THC máximas acima dos 3g/kg e 9g/kg em cães e macacos, respetivamente. (Parliament UK, 2019)

Um estudo realizado por Phillips et al (Phillips, Turk, & Forney, 1971) investigou a toxicidade aguda do THC puro em ratos e murganhos e observou que estes se tornaram atáxicos 1 a 2 min após receberem uma injeção intravenosa de THC e hiperativos por 1 a 2s após estimulação resultando, posteriormente, em dispneia progredindo para morte por depressão respiratória. Os sobreviventes ficaram livres dos sinais de toxicidade após 24 a 72h.

Nos roedores, baixas doses de canabinóides reduzem as atividades locomotoras, enquanto doses elevadas estimulam os movimentos e doses ainda mais elevadas levam à catalepsia. (Sañudo-Peña, Romero, Seale, Fernandez-Ruiz, & Walker, 2000) Estudos em animais identificaram que o THC causa défices na memória de curto prazo nas tarefas de aprendizagem espacial, sendo estes efeitos revertidos por um antagonista dos recetores CB₁. Além disso, os canabinóides reduzem a atividade motora, a temperatura corporal, as respostas reflexas e o tônus muscular e perturbam a capacidade de se levar a cabo comportamentos complexos e reduzir os comportamentos agressivos. (Iversen, 2003)

Toxicidade crónica

Relativamente à neurotoxicidade, diversos laboratórios reportaram que a exposição crónica ao THC ou aos extratos de canábis podem alterar persistentemente a estrutura e a função do hipocampo do rato, uma região cerebral envolvida com os processos de aprendizagem e memória. (Scallet, 1991)

Em relação à toxicidade pulmonar, estudos em animais expostos a doses variadas de fumo de canábis por doze a trinta meses demonstraram lesões extensas nas vias aéreas assim como pneumonia aguda e crónica. Contudo, estudos em ratos expostos ao fumo da canábis por um ano falharam em demonstrar qualquer evidência anatômica ou funcional de enfisema. (Donald P. Tashkin, 2013)

3.6 Legislação

Mundo

A legalização da Canábis não é exclusiva da América do Norte, uma vez que, até agora, 21 países ou territórios já legalizaram totalmente ou parcialmente a canábis para fins medicinais. (figura 55)

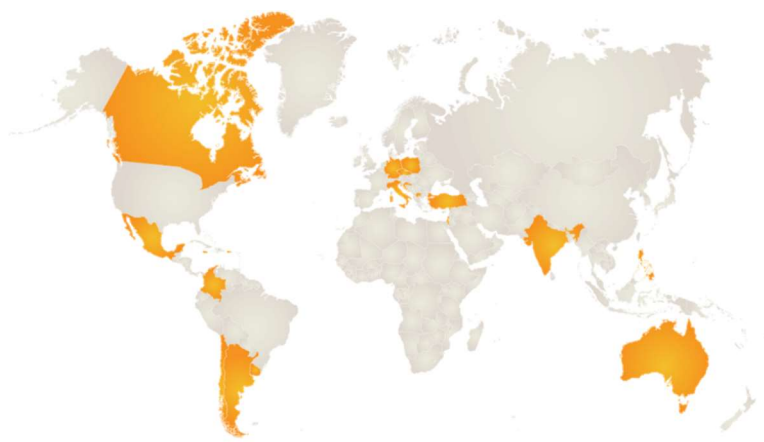


Figura 55 - Cerca de 20 países ao redor do mundo estabeleceram regulamentos e políticas em relação à canábis medicinal. (Maclver, 2017)

Na Argentina, a canábis medicinal foi descriminalizada e legalizada nas províncias de Santa Fé e Chubut desde o final de 2016. O senado argentino legalizou o óleo de CBD para o tratamento de certas doenças tais como a epilepsia e as autoridades médicas nacionais são o único grupo com permissão para produzir e distribuir o medicamento. Na Austrália, a canábis foi legalizada para fins medicinais e parcialmente descriminalizada a 24 de fevereiro de 2016, a produção foi federalmente legalizada e a legalização da utilização deu-se a 1 de novembro de 2016. A primeira licença de investigação foi atribuída a 17 de fevereiro pelo *The Office of Drug*

Control no departamento federal de saúde. No Chile, a canábis foi legalizada para fins medicinais em 2014. Os cultivadores de canábis devem obter uma licença do Serviço de Agricultura Chileno e a venda de canábis só é permitida através de prescrição nas farmácias. Na Colômbia o presidente aprovou uma lei para regular a indústria de canábis medicinal e a canábis foi descriminalizada e legalizada para fins medicinais a 22 de dezembro de 2015, pelo que, é atualmente, totalmente legal cultivar, processar, importar e exportar canábis medicinal e os seus derivados canabinóides, caso possua uma licença federal a partir do *National Narcotics Council* e/ ou ministério da saúde. Na Índia, a canábis é federalmente ilegal, mas em alguns estados é extensamente tolerada e estes possuem as suas próprias leis de posse/uso ou venda de canábis. A legalização da canábis em Israel deu-se muito cedo, nos anos 90, altura em que se tornou um centro de investigação da canábis. Em 2004, iniciou-se a experimentação com o THC como tratamento para o transtorno de *stress* pós-traumático no exército. Atualmente existem oito produtos licenciados e os pacientes podem obtê-los nas farmácias mediante prescrições médicas. No Uruguai, a legalização total da canábis ocorreu em 2013, a canábis vendida no país é produzida pelo governo federal e os consumidores devem ter acima de 18 anos e estarem registados junto às autoridades federais. Na Turquia, a legalização para fins medicinais deu-se em outubro de 2016, o cultivo é permitido em determinadas províncias, sendo as licenças controladas pelo governo e válidas por três anos. Qualquer província pode abrigar uma zona de cultivo para fins científicos se as autoridades federais o permitirem. Em Porto Rico, uma ordem executiva assinada pelo governador legalizou o uso medicinal da canábis em 2015 e apenas os grupos licenciados pelo território americano podem cultivar a canábis medicinal. No México, a canábis foi descriminalizada e legalizada para fins medicinais com base numa alteração à lei. O departamento de saúde do país ainda está a elaborar regulamentos e políticas. Nas Filipinas, foi votado uma lei em março de 2018 que regula a canábis, de todas as formas, para fins medicinais. Os centros de cuidados médicos devem estar registados e licenciados pelo departamento de saúde para adquirir, possuir, cultivar, manufaturar, fornecer e dispensar o fármaco. As entidades podem também registar-se junto ao departamento da saúde para conduzir investigações científicas e médicas. Na Jamaica, a canábis foi descriminalizada e parcialmente legalizada para fins medicinais. Em fevereiro de 2015 foi aprovado uma lei que torna punível a posse menor e abrindo uma porta para um sistema de regulação de licenças e autorizações assim como a utilização para fins medicinais e religiosos. (Maclver, 2017)

Europa

Na Croácia, a canábis foi legalizada para fins medicinais para determinadas doenças tais como cancro, esclerose múltipla e SIDA, sendo atualmente importada. Na República Checa, a canábis para fins medicinais é legal desde 2013, no primeiro ano do programa, as autoridades federais importaram produtos para a venda em farmácias, mas, atualmente, os agricultores licenciados cultivam a canábis para o estado. Na Polónia, a canábis foi parcialmente legalizada para fins medicinais, isto porque, embora ainda ilegal no país, as autoridades de saúde têm vindo a reembolsar a aquisição da mesma. Os produtos são importados de outros países, porque não existem, atualmente, leis a regular ou a legalizar a produção doméstica de canábis. Na Macedónia, a canábis medicinal é legal desde 2016 e desde então tem atraído investidores internacionais, visto que um grupo nos EUA, a NYSK Holdings, investiu numa fábrica de produção de óleo de canábis nas Balcãs. A produção é regulada pelas entidades federais que concedem licenças a determinados operadores. Na Itália, a legalização para fins medicinais ocorreu em 2013, atualmente, a produção é limitada à operação militar em Florença denominada “Zona Farmacêutica Militar”. O exército envia o produto final para as farmácias, onde os pacientes com prescrições médicas podem aviar. Na Alemanha, a canábis foi descriminalizada e legalizada para fins medicinais começando por importar a canábis medicinal do Canadá como parte de um programa recente, atualmente os agricultores estão a competir por licenças governamentais e os pacientes podem adquirir a canábis através de prescrições nas farmácias. (Maclver, 2017)

Nos países europeus, os medicamentos autorizados incluem o THC em cápsulas, o extrato de canábis como *spray* oral e as flores secas de canábis para a vaporização ou como chá. (tabela XXVII) Por outro lado, nenhum país autorizou ainda a canábis na forma fumada para fins medicinais, devendo-se a duas razões principais. Em primeiro lugar, existem muitas estirpes de plantas de canábis e cada variedade possui a capacidade de produzir determinados tipos de químicos. O espectro e a concentração destes químicos podem também variar dentro de uma planta, dependendo dos níveis durante o crescimento ou maturidade durante a colheita. Se estes fatores não forem rigidamente controlados, é muito difícil para o prescritor e o farmacêutico avaliar o conteúdo e, desta maneira, a dispensa das quantidades específicas necessários para o paciente. Em segundo lugar, a inalação do fumo da queima do material não é um método saudável para a dispensa destes químicos para a corrente sanguínea. Quando os canabinóides

necessários não são psicoativos, tais como o CBD, também é muito difícil para o utilizador medir corretamente a dose. (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)

Tabela XVII– Medicamentos à base de cânabis autorizados na Europa. Adaptado de (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)

Marca	Descrição	Indicações	Forma
Sativex® (Nabiximóis)	Extrato de cânabis (óleo): THC e CBD	Esclerose múltipla	Spray sublingual
Marinol® (Dronabinol)	THC sintético	Esclerose múltipla, cancro, SIDA	Cápsula gelatina
Cesamet® (Nabilone)	Canabinóide sintético semelhante ao THC	Cancro	Cápsula
Bedrocan®	Inflorescências secas (às vezes em pó)	Várias	Material vegetal

Em alguns países europeus tem sido autorizado uma medicina baseada nos extratos de cânabis, sendo que já existem processos específicos legais que governam a distribuição e o uso da cânabis medicinal. O Sativex, que contém aproximadamente quantidades iguais de THC e CBD de dois extratos de cânabis e que é vaporizado dentro da boca ou na forma sublingual, foi autorizado em 17 estados – membro (Áustria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Países Baixos, Polónia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia, Reino Unido) e na Noruega para o tratamento da espasticidade muscular na esclerose múltipla. Em alguns países, os seguros dos sistemas nacionais de saúde reembolsam o custo sob certas condições tais como aprovação *a priori* ou prescrição por especialistas. (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)

Em relação à cânabis industrial, na União Europeia, é legal cultivar e fornecer a planta de cânabis como fibra de cânhamo, desde que o conteúdo em THC que não exceda os 0.2% (Regulamento EU 1307/2013). As importações de cânabis estão também sujeitas a certas condições que asseguram o cumprimento dos limites de THC (Regulamento EU 1308/2013).

De acordo com o “*European Court of Justice*”, caso C-207/08, *o cultivo de cânabis que obedeça às condições acima mencionadas, não pode ser proibido em qualquer Estado - Membro, a proibição de cultivo não pode entrar em conflito com as provisões da lei EU ou abolir os objetivos destas provisões*. Novos países que se juntem à União Europeia, no qual era

ilegal o cultivo de qualquer planta de canábis sob lei de controlo narcótico, devem alterar a sua própria lei de modo a permitir esta exceção. (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)

Na União Europeia não existe nenhuma lei harmonizada em relação ao uso de canábis. A resposta criminal ou administrativa à infração ao uso da canábis é da responsabilidade de cada estado-membro e não da união europeia como um todo. Por outro lado, neste campo a união europeia tem alguma competência legislativa para estabelecer regras mínimas com respeito a definição de infrações criminais e sanções. (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018)

Portugal

Em Portugal, muito se tem feito para tentar legalizar a canábis e torná-la uma opção de tratamento viável para muitos pacientes que sofrem de doenças cujos tratamentos atuais falharam, mas que viram uma esperança de cura através do uso da canábis. A associação de estudo sobre a canábis – Cannativa – em conjunto com alguns médicos, partidos (nomeadamente o Bloco de Esquerda) e com base nos relatos de pacientes têm organizado debates e conferências sobre a canábis. O Bloco de Esquerda publicou a 5 de janeiro de 2018 um projeto de lei sobre o uso da canábis medicinal com intuito de ser discutida e aprovada na Assembleia da república. (Bloco de Esquerda, 2018)

A 18 de Julho foi promulgada, pelo Presidente da República, a lei nº 33/2018 que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, tendo sido publicado no Diário da República. A nova lei entrou em vigor a 1 de agosto de 2018. (Lei nº 33/2018, 2018)

A página da internet do governo de Portugal, refere que o conselho de ministros, a 13 de dezembro de 2018, aprovou o decreto-lei que procede à regulamentação da Lei nº 33/2018, de 18 de julho, estabelecendo o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais e a sua prescrição e dispensa em farmácia. Esta regulamentação baseou-se na análise, em pormenor dos Programas de Canábis Medicinal existentes em outros Países Europeus, tais como Dinamarca, Holanda e Itália. (Governo Portugal, 2018)

Recentemente, a 15 de janeiro de 2019, foi publicado no Diário da República o decreto-lei nº 8/2019 que regulamenta a canábis medicinal, três semanas depois da promulgação pelo presidente da república no dia 26 de dezembro de 2018. Este decreto-lei visa estabelecer um quadro legal da utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta para fins medicinais, em especial a sua prescrição e dispensa em farmácia que entrou em vigor no dia 1 de fevereiro. Além disso, estabelece também que a venda sob prescrição médica só é válida quando todos os outros medicamentos resultarem ineficazes. Uma autorização de colocação no mercado, requerida ao INFARMED deve ser realizada para a introdução no mercado das substâncias à base de canábis e esta tem a validade de cinco anos. O cultivo, fabrico e comércio só podem ser efetuadas depois da autorização pelo INFARMED e deve ser atualizada todos os anos. O laboratório militar de produtos químicos e farmacêuticos está autorizado a produzir estes medicamentos não necessitando de pedir autorização, apenas devendo comunicar o início de produção ao INFARMED. O cultivo e fabrico para fins terapêuticos não são autorizadas para uso próprio e a colocação no mercado destes produtos sem a devida autorização está sujeita a coimas até 3.740 euros e até 44.891 euros para pessoas singulares e pessoas coletivas respetivamente. (Governo, 2019)

Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a canábis é legal para fins medicinais em 50% dos estados e outros dezassete estados permitem o uso medicinal de produtos contendo alto teor de CBD e baixo teor de THC. (Fig. 56) São produtos vendidos na internet e em estabelecimentos legalizados para a venda de canábis, no entanto, nenhum destes produtos foi aprovado pela FDA. Segundo a *Controlled Substances Act* (CSA) existem 5 categorias de substâncias controladas nos Estados Unidos. Atualmente a canábis e os seus constituintes canabinóides inserem-se na categoria I, o que significa que o uso medicinal não é aceite, porque existe um elevado potencial para o abuso e falta de segurança aprovada sob supervisão médica. Cinco critérios devem ser obedecidos a fim de que uma substância possa ser aceite para fins medicinais nos EUA. Estes critérios foram desenvolvidos pela *Drug Enforcement Agency* (DEA): 1) a química do fármaco deve ser conhecida e reproduzível; 2) deve haver estudos de segurança adequados; 3) os estudos de eficácia devem ser adequados e bem controlados; 4) o fármaco deve ser aprovado por especialistas qualificados; 5) evidência científica deve estar amplamente disponível. (Mead,

retalho regulada, os indivíduos podem adquirir a canábis pela internet a partir de produtores licenciados; plantar mais de quatro plantas de canábis a partir de sementes devidamente licenciadas, por residência para uso pessoal e manufaturar produtos à base de canábis, tais como alimentos e bebidas, em casa, desde que não sejam utilizados solventes orgânicos para criar produtos concentrados. Os produtos alimentares à base de canábis e concentrados serão legais para venda e entrarão em vigor a 17 de outubro de 2019. Os limites de posse de produtos à base de canábis são baseados na canábis seca e, deste modo, foram desenvolvidas algumas regras de equivalência para identificar estes limites. Um grama de canábis seca é equivalente a 5 gramas de canábis fresca, 15 gramas de produto comestível, 70 gramas de produto líquido, 0.25 gramas de concentrados (sólido ou líquido) e 1 semente de planta de canábis; isto significa que, por exemplo, um adulto acima de 18 anos de idade, pode legalmente possuir 150 gramas de canábis fresca. (Canada Government, 2019)

Em relação ao uso da canábis para fins medicinais, o regime atual vai continuar a permitir o acesso dos doentes, que possuam autorização do seu fornecedor de cuidados de saúde, à canábis medicinal. O “*Cannabis Act*” tomou diversas medidas para ajudar a prevenir as crianças e os jovens de terem acesso à canábis. Estas incluem tanto as restrições de idade e a restrição da promoção da canábis. Em relação às restrições de idade, ninguém pode vender ou fornecer canábis a qualquer pessoa com idade inferior a 18 anos. Existem 2 infrações penais relacionadas com o fornecimento de canábis aos jovens, com um máximo de penas de 14 anos de prisão que incluem dar ou vender canábis aos jovens e utilizar um jovem para cometer uma infração penal relacionada com a canábis. (Canada Government, 2019)

O “*Cannabis Act*” ajuda também a desencorajar o uso de canábis na adolescência proibindo produtos que sejam apelativos aos jovens, embalamento ou identificação da canábis de uma maneira que seja apelativa aos jovens, venda de canábis através de disposições de self-service ou máquinas de venda automática e promoção da canábis, exceto em circunstâncias especiais onde os jovens não possam ver a promoção. Penalidades para a violação destas proibições incluem uma multa de mais de 5 milhões de dólares ou 3 anos em cadeia. (Canada Government, 2019)

O “*Cannabis Act*” protege a saúde pública através da criação de regulamentos de qualidade e segurança rígidos. Além disso, os esforços para a educação da população estão a ser implementadas com vista a aumentar o alerta sobre medidas de segurança e qualquer risco

potencial à saúde. Os governos territoriais, provinciais e federais partilham responsabilidades para supervisionar, o sistema regulatório da canábis, as quais incluem requisitos rígidos para os produtores que cultivam e produzem a canábis e regras e padrões industriais, incluindo tipos de produtos de canábis disponíveis para a venda; requisitos de embalagem e identificação dos produtos; tamanhos padronizados e potência; proibições ao uso de certos ingredientes; boas práticas de produção; requisitos de monitoramento da canábis (desde a semente até à venda) para manter afastado do mercado ilegal e restrições a atividades promocionais. (Canada Government, 2019)

As províncias e os territórios são responsáveis pelo desenvolvimento, implementação, manutenção e direção de sistemas para fiscalizar a distribuição e venda de canábis, são ainda capazes também de adicionar as suas próprias medidas de segurança, tais como aumentar a idade mínima na sua província ou território (e não a reduzindo); diminuir o limite de posse pessoal na sua jurisdição; criar regras adicionais para o crescimento de canábis em casa, tais como diminuir o número de plantas por residência; restringindo os locais onde adultos podem consumir canábis, tais como, em público ou em veículos. (Canada Government, 2019)

O Governo do Canadá comprometeu-se, com próximo de 46 milhões de dólares, nos próximos 5 anos com a educação pública sobre a canábis e atividades de conscientização, de modo a informar os canadianos, especialmente os mais jovens, sobre a saúde e riscos de segurança do consumo de canábis. (Canada Government, 2019)

4 Discussão

Em Portugal, a Ordem dos Médicos divulgou um parecer em dezembro de 2017, sobre a canábis medicinal indicando haver fortes evidências do uso da mesma para o alívio da dor crónica nos adultos, incluindo a dor neuropática, como antiemético na quimioterapia, na redução da espasticidade por esclerose múltipla e no controlo da ansiedade. Com evidência científica moderada destaca-se o benefício no sono nas pessoas com apneia do sono, na fibromialgia, na anorexia causada pelo cancro ou por estresse pós-traumático e no glioma., não existe contudo evidências para a eficácia da canábis no tratamento do cancro, nos sintomas da síndrome do intestino irritável, na epilepsia, na esclerose lateral amiotrófica, na coreia de Huntington, no glaucoma e na doença de Parkinson apesar dos estudos realizados nestes campos. O parecer salienta também que a prescrição deve ser somente realizada por médicos e sob regulamentação especial tal como acontece com os derivados da morfina, devido a possibilidade de causar toxicidade e que a aprovação da canábis deverá ser efetuada pela EMA e pelo INFARMED. (Teixeira, Silva, & Pinto, 2017)

A 20 de janeiro de 2018, a Ordem dos Farmacêuticos publicou também um parecer sobre a canábis medicinal, sendo este apoiado por um grupo de trabalho, criado pela ordem, para realizar uma análise da utilização da canábis para fins terapêuticos. Referiu que os medicamentos contendo canabinóides são classificados como substâncias psicotrópicas e que devem ser sujeitos a receita médica especial, não podendo ser publicitados junto ao público. Os canabinóides possuem uma relação benefício-risco positiva, especialmente o THC e CBD puros em situações tais como: sintomas relacionados com a rigidez muscular na esclerose múltipla, prevenção de náuseas e vômitos associados ao tratamento oncológico e alívio da dor crónica, incluindo a dor neuropática. Evidências moderadas indicam que os canabinóides também estimulam o apetite em doentes com HIV e o uso do CBD como adjuvante na epilepsia, ainda que neste último caso, os resultados pareçam ser controversos. Porém, os canabinóides não são recomendados como terapêutica de primeira linha em nenhum estudo. Fraca evidência, é também apresentada para o tratamento de distúrbios do sono e na síndrome de Tourette. Alguns ensaios clínicos revelaram, no entanto, benefícios na anorexia nervosa, ansiedade, doença de Huntington, discinesia na doença de Parkinson e agitação na doença de Alzheimer, embora não haja conclusões concretas em relação a esta eficácia. Na depressão, glaucoma, fibromialgia,

doença de Crohn e esclerose lateral amiotrófica não existem provas rigorosas da utilidade dos canabinóides. (tabela XXVIII) (Fonseca et al., 2018)

O parecer da Ordem dos Farmacêuticos conclui que já se encontram aprovados produtos contendo canabinóides, como exemplo, o Sativex[®] aprovado pelo Infarmed em 2012, que possui um benefício-risco positivo em termos de qualidade, eficácia e segurança. Apesar de todos os estudos que se têm vindo a desenvolver, sejam eles ensaios pré-clínicos ou clínicos, existe uma carência de estudos científicos rigorosos e bem fundamentados que apoiem o uso medicinal da planta da canábis, por outro lado, existem evidências comprovadas de problemas de segurança e de carácter toxicológico. Estes comentários parecem demonstrar que o grupo de trabalho não está de acordo com a aprovação do uso da canábis para fins medicinais por não existirem evidências científicas que comprovem a eficácia e segurança da canábis e que não apresenta um benefício acrescentado face aos medicamentos já existentes no mercado. (Fonseca et al., 2018)

Apesar do parecer da Ordem dos Farmacêuticos não ser sido o mais favorável em relação à canábis, esta acabou por ser aprovada pelo parlamento e o INFARMED publicou recentemente a lista das indicações terapêuticas aprovadas (deliberação nº 11, 15/01/2019). As indicações incluem: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada do HIV e medicação da hepatite C; indução do apetite nos cuidados paliativos para os tratamentos oncológicos ou com SIDA; síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia e convulsões na infância (síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut); glaucoma resistente à terapêutica e dor crónica associada às doenças oncológicas ou ao sistema nervoso (dor neuropática, nevralgia do trigêmeo ou após *herpes zoster*). (INFARMED, 2019) Segundo informação no site do INFARMED, publicado a 24 de junho de 2019, o medicamento Sativex[®] obteve aprovação no processo de participação.(INFARMED2, 2019) Na tabela XXVIII está indicado um resumo do parecer da Ordem dos Médicos, da Ordem dos Farmacêuticos e da deliberação do INFARMED.

Tabela XXVIII- Resumos das indicações publicadas pelas diferentes entidades em Portugal.

Entidade	Publicação	Indicações	Referência
Ordem dos Médicos	Parecer, Dezembro 2017	<u>Fortes evidências:</u> dor crónica neuropática, antiemético na quimioterapia, espasticidade na esclerose múltipla, controlo ansiedade.	(Teixeira, Silva, & Pinto, 2017)
		<u>Evidência moderada:</u> sono, fibromialgia, anorexia devido ao cancro, estresse pós-traumático e glioma.	
		<u>Evidência fraca:</u> cancro, síndrome intestino irritável, epilepsia, esclerose lateral amiotrófica, coreia de Huntington, glaucoma e Parkinson.	
Ordem dos Farmacêuticos	Parecer, Janeiro 2018	<u>Fortes evidências:</u> espasticidade na esclerose múltipla, antiemético no cancro, dor crónica neuropática	Fonseca et al., 2018)
		<u>Evidência moderada:</u> apetite em doentes c/ HIV, epilepsia, anorexia nervosa, ansiedade, Huntington, discinesia no Parkinson e agitação no Alzheimer.	
		<u>Evidência fraca:</u> sono, síndrome de Tourette, depressão, glaucoma, fibromialgia, doença de Crohn e esclerose lateral amiotrófica.	
INFARMED	Deliberação, Janeiro 2019	Espasticidade na esclerose múltipla ou lesões na espinal medula; Antiemético na quimioterapia; Indução apetite na SIDA e cancro; Síndrome de Tourette; Epilepsia e síndromes Dravet e Lennox-Gastaut; Glaucoma, Dor crónica (neuropática, nevralgia do trigêmeo ou após herpes zoster).	INFARMED, 2019

Como visto anteriormente, muitos países já legalizaram total ou parcialmente a canábis e muitas empresas já estão a produzir medicamentos à base de canábis ou suplementos alimentares à base de óleo de canabidiol. Diversos ensaios clínicos estão a decorrer neste momento.

A GW Pharmaceuticals sediada nos Estados Unidos e no Reino Unido é uma companhia farmacêutica fundada em 1998, pioneira no desenvolvimento de medicamentos à base de canábis, que desenvolveu a formulação oral de CBD purificada, aprovada pela FDA como Epidiolex[®] para o tratamento das crises epiléticas da síndrome de Lennox-Gastaut ou da síndrome de Dravet. O Epidiolex[®] foi lançado no mercado como medicamento sujeito a receita médica a 1 de novembro de 2018. A GW submeteu também um pedido de autorização de comercialização para a Agência Europeia do Medicamento (EMA) com uma data de decisão esperada para o 1º semestre de 2019. A GW desenvolveu também o primeiro fármaco à base de canábis sujeito à prescrição médica, denominado Sativex[®] (THC:CBD) na União Europeia e Nabiximol nos Estados Unidos que está aprovado em mais de 25 países fora dos Estados Unidos para o tratamento da espasticidade devido à esclerose múltipla. Tem ainda produtos canabinóides que estão em estado de desenvolvimento clínico para indicações órfãs e não órfãs com foco especial nos distúrbios neurológicos. (GW Pharma, 2018)

A Tilray é outra companhia com grandes investimentos na canábis medicinal, considerada líder global na investigação da canábis medicinal, no cultivo, no processamento e na distribuição. É o primeiro produtor de canábis medicinal com certificado GMP que fornece flores de canábis e produtos do extrato a milhares de pacientes, médicos, farmácias, hospitais, governos e investigadores nos 5 continentes. A Tilray cultiva uma grande variedade de estirpes incluindo indicas, sativas, híbridos e variedades ricas em CBD para ir de encontro às necessidades dos pacientes. Possui uma linha de produtos que se foca nos ingredientes ativos e em preparações bem definidas e padronizadas, que são desenvolvidos com base em documentações de perfis de estabilidade, certificados de análise, monografias, etc. (Tilray, 2018)

Da mesma maneira que a GW Pharmaceuticals, a Tilray participa e desenvolve ensaios clínicos e aposta na investigação e programas de desenvolvimento para que os medicamentos à base de canabinóides possam ser compreendidos mais profundamente no seu valor terapêutico e nos seus riscos. (Tilray, 2018)

Estas duas empresas multinacionais são exemplo de reconhecimento da canábis como alternativa terapêutica e de confiança para que esta planta possa fazer diferença na vida das pessoas que mais precisam. No anexo A, encontram-se as tabelas XXX, XXXI e XXXII com o resumo dos ensaios clínicos realizados por estas duas empresas, além de outros ensaios clínicos

completados e em curso realizados nos EUA (Clinical Trials Gov, 2019) e na Austrália. (ANZCTR, 2019)

A conferência sobre a canábis medicinal realizada em Lisboa, a 9 e 10 de novembro de 2018, organizada pela associação Cannativa, juntou diversos oradores e investigadores das mais diferentes áreas, assim como pacientes que relataram a sua experiência com uso da canábis. A tabela abaixo (tabela XXIX) refere algumas observações e conclusões dos oradores.

Tabela XXIX- Resumo da conferencia sobre a canábis medicinal, realizada em Lisboa.

Orador	Entidade	Observações/ Conclusões
Maria do Céu Machado	Presidente do INFARMED	Segurança, Qualidade e Eficácia obrigatórios em todos os medicamentos comercializados
		Necessidade de regulamentação desde o cultivo até a dispensa em farmácias.
		Reconhecimento do uso em situações específicas clínicas em adultos ou crianças.
Cristina Sanchez	Investigadora na área oncológica	Utilidade da Canábis nas diferentes etapas de progressão do cancro e potencial utilização em associação com outros agentes anti tumorais.
		Relato de ensaio clínico na terapêutica do glioblastoma (NCT01812616) realizado pela <i>GW Pharmaceuticals</i> e ensaio clínico em curso (NCT03529448).
		Relato de preparações domésticas de canábis (Rick Simpson Protocol) com capacidade de cura do cancro são falaciosas e o abandono dos tratamentos padrões constituem um grande erro.
Phillipe Lucas	Presidente do <i>Global Patient Research & Access</i> na empresa Tilray	Anúncio da BIOCANT - primeira empresa europeia sediada em Portugal para cultivar e produzir produtos à base de canábis com vista a exportação para outros países da Europa.
		Relato de ensaios clínicos realizados pela Tilray.
Natalya Kogan	Investigadora na área dos endocanabinóides	Estrutura dos canabinóides e alterações nas cadeias laterais afetam a capacidade de ligação aos recetores.
Ethan Russo	Investigador	As estirpes de canábis podem ser cruzadas seletivamente para se obterem plantas com diferentes conteúdos em THC, CBD e outros canabinóides - <i>Chemovars</i>

Um dos desafios mais importantes é a que respeita a utilização da planta da canábis. A planta possui cerca de 100 canabinóides, sendo que até hoje poucos foram descobertos e investigados. Cada canabinóide possui efeitos e propriedades distintas e por vezes apresentam o efeito Entourage, ou seja, os efeitos de um composto só são observáveis na presença de outro.

Exemplo, o CBD quando administrado em conjunto com o THC pode diminuir ou inibir os efeitos psicoativos do THC. Por vezes, é difícil extrapolar os efeitos da planta, quando na maioria das vezes os ensaios clínicos foram apenas realizados utilizando o THC e/ou o CBD isolado. Outro desafio é a da precisão da dosagem. Ao contrário de outros medicamentos cuja composição é mais ou menos uniforme, as preparações à base da canábida podem variar no seu conteúdo de THC e CBD dependendo da estirpe da planta utilizada.

5 Perspetivas futuras

Com a crescente aprovação da canábida para uso medicinal em muitos países, diversas empresas estão a apostar na exploração das potencialidades desta planta. A Tilray que visitou pela primeira vez Portugal em 2015, anunciou a 7 de setembro de 2017 a decisão de licenciamento da produção de canábida, em Portugal, para posterior exportação para o resto dos países da União Europeia. A zona de Cantanhede, foi o local escolhido, e a empresa denomina-se BIOCANT Research Park. Aí a Tilray irá cultivar, processar, embalar e distribuir produtos de canábida medicinal com grau GMP para pacientes qualificados, farmácias e investigadores através do mercado europeu. A Tilray justifica a escolha de Portugal pelo clima ser ideal para o cultivo, por ter cuidados de saúde altamente qualificados e uma comunidade científica vibrante. Há mais sustentabilidade ambiental e é mais custo-efetivo fornecer os pacientes europeus a partir de Portugal do que a partir de países com climas mais frios. (Tilray, 2018)



Figura 57 - Área de cultivo de canábida. (Chandra et al., 2017)

Futuramente, os tratamentos com a canábis poderão ser totalmente compartilhadas, uma vez que o custo de obtenção é muito elevado, o que torna o tratamento a longo prazo um desafio para os pacientes. Para que a obtenção possa deixar de ser dispendiosa, têm de ser criadas empresas que procedam ao cultivo, sob permissão do governo de Portugal e que produzam os medicamentos à base de canábis.

6 Conclusão

Ao longo das últimas décadas têm sido realizados muitos estudos com canabinóides, em especial o THC e o CBD, são contudo necessários estudos com validação científica apropriada, uma vez que existem problemas metodológicos tais como: a falta de acompanhamento de um coorte durante um tempo suficiente, o tamanho da amostra ser pequeno ou a existência de viés, aspetos que acabaram por deixar de ser um problema com o avanço da tecnologia e da alteração das legislações atuais, que conduzirão ao aumento do estudo e da investigação da canábis. A validação para o tratamento de certas doenças foi já, contudo, realizada através de ensaios clínicos levados a cabo por empresas multinacionais farmacêuticas.

Assim, de acordo com os estudos apresentados nesta dissertação, com o parecer da Ordem dos Farmacêuticos, com a deliberação do INFARMED e com os ensaios clínicos realizados e em curso, podemos dizer que a canábis tem como indicações em evidência científica robusta: 1) espasticidade na esclerose múltipla; 2) prevenção de náuseas e vômitos induzidas pela quimioterapia no tratamento do cancro; 3) alívio da dor crónica; 4) certos casos de epilepsia; 5) glioblastoma; 6) síndrome de Tourette e 7) ansiedade.

Como contra-indicações destacam-se: depressão, glaucoma, fibromialgia, doença de Crohn e esclerose lateral amiotrófica. Como contra-indicação também se destaca o uso nos idosos, na medida em que, até à data não existem evidências sólidas da eficácia da canábis nalguns distúrbios, assim como o uso na pediatria e na adolescência grupos etários em que são necessários mais estudos risco/eficácia, embora já existam evidências dos benefícios na epilepsia infantil. Na gravidez deve ser evitado, uma vez que pode não só causar problemas de peso reduzido à nascença e diminuição da circunferência cranial, mas também futuros problemas comportamentais e cognitivos.

É urgente e necessário que a canábis deixe de ser vista apenas como uma droga de abuso visto que existem evidências do seu potencial como fármaco, é, contudo, necessário haver uma melhor informação à população, não só para evitar que a canábis seja mal utilizada, como para mostrar os seus benefícios medicinais. A legislação deve adequada de molde a que os pacientes possam ter acesso à canábis, de forma controlada e regulada, por exemplo através de farmácias hospitalares ou comunitárias, sob prescrição médica. Como discutido anteriormente, muitos países (exemplo: Canadá) já desenvolveram uma legislação que, na minha perspetiva, Portugal poderia seguir como exemplo. Muitos pacientes têm, atualmente, de recorrer à canábis por meios ilegais para poderem beneficiar do seu uso, quando outros tratamentos convencionais já demonstraram ineficácia. Para que os doentes, com o apoio dos profissionais de saúde, possam ter liberdade de escolha, sobre o tratamento que pretendem seguir é necessário que haja mais informação sobre a canábis aos profissionais de saúde; neste sentido a canábis deve ser melhor estudada e a investigação deve ser realizada, localmente, nas universidades e nas empresas, com mais ensaios clínicos viabilizando o uso hospital.

Desde que o Uruguai e o Canadá aprovaram a Canábis para fins medicinais, diversos países seguiram o mesmo caminho. Contudo, é importante que esta transição, para a uma nova era da Canábis seja realizada com prudência, seja feita com o apoio e conscientização por parte de todos os envolvidos: o governo e os partidos que aprovam as leis; o INFARMED que regulamenta o uso e controla todo o percurso desde a investigação à produção e à comercialização; os profissionais de saúde (exemplo: médicos e farmacêuticos) que prescrevem, dispensam e educam o paciente; e o paciente que também é responsável pela sua saúde e que deve ter a consciência que o seu uso deve ser realizado de forma responsável.

7 Bibliografia

- Abalo, R., Vera, G., López-Pérez, A. E., Martnez-Villaluenga, M., & Martín-Fontelles, M. I. (2012). The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: Focus on motility. *Pharmacology*, *90*(1–2), 1–10. <https://doi.org/10.1159/000339072>
- Abi-Jaoude, E., Chen, L., Cheung, P., Bhikram, T., & Sandor, P. (2017). Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *29*(4), 391–400. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16110310>
- Abrahamov, A., Abrahamov, A., & Mechoulam, R. (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences*, *56*(23–24), 2097–2102. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00194-b](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00194-b)
- Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E., & Benowitz, N. L. (2011). Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *90*(6), 844–851. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.188>
- Abuhasira, R., Schleider, L. B. L., Mechoulam, R., & Novack, V. (2018). Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, *49*(December 2017), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.019>
- Addy, C., Wright, H., Van Laere, K., Gantz, I., Erondy, N., Musser, B. J., ... Heymsfield, S. B. (2008). The Acyclic CB1R Inverse Agonist Taranabant Mediates Weight Loss by Increasing Energy Expenditure and Decreasing Caloric Intake. *Cell Metabolism*, *7*(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.11.012>
- Agarwal, A., du Plessis, S. S., & Syriac, A. (2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *32*(11), 1575–1588. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0553-8>
- Ahmed, A., van der Marck, M. A., van den Elsen, G., and Olde Rikkert, M. (2015). Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol*, *97*, 597–606. <https://doi.org/10.1002/cpt.117>
- Aiken, C. T., Tobin, A. J., & Schweitzer, E. S. (2004). A cell-based screen for drugs to treat Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, *16*(3), 546–555. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.04.001>
- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Öztürk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., ... Usobiaga, A. (2016). Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *Journal of Natural Products*, *79*(2), 324–331. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
- Alexander, S. P. H. (2016). Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *64*, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.001>
- Allegretti, J., Courtwright, A., Lucci, M., & Al, E. (2013). Marijuana Use Patterns Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, *19*(13), 2809–2814.

<https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.07.003.Characterization>

- Alsherbiny, M., & Li, C. (2018). Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. *Medicines*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medicines6010003>
- Ames, F. R., & Cridland, S. (1986, January). Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*. South Africa.
- Andradas, C., Medrano, M., Blasco-benito, S., Pazos, M. R., Irving, A. J., Canela, E. I., & McCormick, P. J. (2014). Targeting CB₂-GPR55 Receptor Heteromers Modulates Cancer Cell Signaling *. *289(32)*, 21960–21972. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.561761>
- ANZCTR. (2019). Ensaos clínicos Cannabis Australia. Retrieved August 17, 2019, from <https://www.anzctr.org.au/TrialSearch.aspx>
- Armstrong, J. L., Hill, D. S., McKee, C. S., Hernandez-Tiedra, S., Lorente, M., Lopez-Valero, I., ... Lovat, P. E. (2015). Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(6), 1629–1637. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.45>
- Arnold, J. C., Hone, P., Holland, M. L., & Allen, J. D. (2012). CB₂ and TRPV1 receptors mediate cannabinoid actions on MDR1 expression in multidrug resistant cells. *Pharmacological Reports*, 64(3), 751–757. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70871-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70871-X)
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>
- Aso E, Sanchez-Plac A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, F. I. (2015). Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in AβPP/PS1 Mice - Journal of Alzheimer's Disease - Volume 43, Number 3 / 2015 - IOS Press, 997–991. Retrieved from <http://iospress.metapress.com/content/470j753196578v54/?genre=article&issn=1387-2877&volume=43&issue=3&spage=977>
- Aso, E., & Ferrer, I. (2014). Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Frontiers in Pharmacology*, 5(March), 37. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00037>
- Atwal, N., Casey, S. L., Mitchell, V. A., & Vaughan, C. W. (2019). THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology*, 144, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.006>
- Aviello, G., Romano, B., & Izzo, A. A. (2008). Cannabinoids and gastrointestinal motility: Animal and human studies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 12(SUPPL. 1), 81–93. <https://doi.org/10.1155/2015/405238>
- Aviello, Gabriella, Romano, B., Borrelli, F., Capasso, R., Gallo, L., Piscitelli, F., ... Izzo, A. A. (2012). Chemopreventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *Journal of Molecular Medicine*, 90(8), 925–934. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0856-x>
- Baker, C. L., & McDougall, J. J. (2004). The cannabinomimetic arachidonyl-2-

- chloroethylamide (ACEA) acts on capsaicin-sensitive TRPV 1 receptors but not cannabinoid receptors in rat joints. *British Journal of Pharmacology*, 142(8), 1361–1367. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705902>
- Baker, D., Pryce, G., & Croxford, J. (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 404(6773), 84–87. <https://doi.org/10.1038/35003583>
- Balash, Y., Schleider, L. B., Korczyn, A. D., Shabtai, H., Knaani, J., Rosenberg, A., ... Gurevich, T. (2017). Medical Cannabis in Parkinson Disease : Real-Life Patients ' Experience, 00(00), 1–5. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000246>
- Bateman, D. (1983). Delta-9-tetrahydrocannabinol and gastric emptying. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 15(6), 749–751. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01561.x>
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., ... Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10(2), 89–97. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4)
- Beal, J. E., Olson, R., Lefkowitz, L., Laubenstein, L., Bellman, P., Yangco, B., ... Shepard, K. V. (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 14(1), 7–14. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(97\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00038-9)
- Belendiuk, K. A., Baldini, L. L., & Bonn-Miller, M. O. (2015). Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. *Addiction Science & Clinical Practice*, 10, 10. <https://doi.org/10.1186/s13722-015-0032-7>
- Benowitz, N. L., & Jones, R. T. (1981). Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21(S1), 214S–223S.
- Berdyshev, E., Boichot, E., Corbel, M., Germain, N., & Lagente, V. (1998). Effects of cannabinoid receptor ligands on LPS-induced pulmonary inflammation in mice. *Life Sciences*, (63), 125–129.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., De Oliveira, D. C. G., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., ... Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>
- Bilkei-Gorzo, A., Albayram, O., Draffehn, A., Michel, K., Piyanova, A., Oppenheimer, H., ... Zimmer, A. (2017). A chronic low dose of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nature Medicine*, 23(6), 782–787. <https://doi.org/10.1038/nm.4311>
- Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2012). Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Role in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 9(5), 564–573. <https://doi.org/10.2174/187152710793361568>
- Bitencourt, R. M., Pamplona, F. A., & Takahashi, R. N. (2008). Facilitation of contextual fear

- memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *European Neuropsychopharmacology*, 18(12), 849–859.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.001>
- Blake, D. R., Robson, P., & Ho, M. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 45(1), 50–52.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>
- Blasco-benito, S., Seijo-vila, M., Caro-villalobos, M., Andradas, C., García-taboada, E., Wade, J., ... Sánchez, C. (2018). Appraising the “entourage effect”: antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>
- Blazquez, C., Carracedo, A., Lorente, M., Egia, A., Gonza, L., Haro, A., ... Guzman, M. (2008). Cannabinoids Inhibit Glioma Cell Invasion by Down-regulating Matrix Metalloproteinase-2 Expression, (6), 1945–1953. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5176>
- Blázquez, C., Casanova, M. L., Planas, A., Gómez del Pulgar, T., Villanueva, C., Fernández-Aceñero, M. J., ... Guzmán, M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *The FASEB Journal*, 17(3), 1–16. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0795fje>
- Bloco de Esquerda. (2018). Projeto Lei Nº 726/XIII/3ª do Bloco de Esquerda. Retrieved December 13, 2018, from <https://www.parlamento.pt/ActividadeParlamentar/Paginas/DetalheIniciativa.aspx?BID=42008>
- Bogdanović, V., Mrdjanović, J., & Borišev, I. (2017). A Review of the Therapeutic Antitumor Potential of Cannabinoids. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(11), acm.2017.0016. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0016>
- Bonn-miller, M. O., Elsohly, M. A., Loflin, M. J. E., Vandrey, R., Elsohly, M. A., & Loflin, M. J. E. (2018). International Review of Psychiatry Cannabis and cannabinoid drug development : evaluating botanical versus single molecule approaches. *International Review of Psychiatry*, 30(3), 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>
- Booth, J. K., Page, J. E., & Bohlmann, J. (2017). Terpene synthases from Cannabis sativa. *PLOS ONE*, 12(3), e0173911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173911>
- Bouquié, R., Deslandes, G., Mazaré, H., Cogné, M., Mahé, J., Grégoire, M., & Jolliet, P. (2018). Cannabis and anticancer drugs: societal usage and expected pharmacological interactions – a review. *Fundamental and Clinical Pharmacology* (Vol. 32). <https://doi.org/10.1111/fcp.12373>
- Brents, L. K. (2016). Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(2), 175–191.
- Brisbois, T. D., Kock, I. H. De, Watanabe, S. M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D. C., Chasen, M., ... Wismer, W. V. (2011). Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients : results, (February), 2086–2093. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727>

- Brouillet, E., Jacquard, C., Bizat, N., & Blum, D. (2005). 3-Nitropropionic acid: A mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, *95*(6), 1521–1540. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03515.x>
- Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, *19*(3), 233–238. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5>
- Burdyga, G. (2004). Expression of Cannabinoid CB1 Receptors by Vagal Afferent Neurons Is Inhibited by Cholecystokinin. *Journal of Neuroscience*, *24*(11), 2708–2715. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5404-03.2004>
- Caffarel, M. M., Moreno-Bueno, G., Cerutti, C., Palacios, J., Guzman, M., Mechta-Grigoriou, F., & Sanchez, C. (2008). JunD is involved in the antiproliferative effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on human breast cancer cells. *Oncogene*, *27*(37), 5033–5044. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.145>
- Caffarel, M., Sarrío, D., Guzman, M., & Sa, C. (2006). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Inhibits Cell Cycle Progression in Human Breast Cancer Cells through Cdc2 Regulation, (13), 6615–6622. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4566>
- Calvigioni, D., & Hurd, Y. L. (2015). Cannabis Exposure, *23*(10), 931–941. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0550-y.Neuronal>
- Campolongo, P., Trezza, V., Ratano, P., Palmery, M., & Cuomo, V. (2011). Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: Behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology*, *214*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1892-x>
- Campos, A. C., & Guimarães, F. S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*, *199*(2), 223–230. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1168-x>
- Canada Government. (2019). Cannabis Legalization in Canada. Retrieved from <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/cannabis>
- Canna media. (2019). Resina de canábis. Retrieved June 13, 2019, from <https://www.blog-cannabis.com/2016/08/12/quest-ce-que-le-charas-et-comment-le-faire/>
- Cannabis Now. (2019). Óleo de canábis. Retrieved June 13, 2019, from <https://cannabisnow.com/one-hash-oil-rosins-grandpa-herban-legend/>
- Cao, C., Li, Y., Liu, H., Bai, G., Mayl, J., Lin, X., ... Cai, J. (2014). The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(3), 973–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-140093>
- Capasso, R., Borrelli, F., Aviello, G., Romano, B., Scalisi, C., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2008). Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *British Journal of Pharmacology*, *154*(5), 1001–1008. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.177>
- Carracedo, A., Lorente, M., Egia, A., Blázquez, C., García, S., Giroux, V., ... Velasco, G. (2006). The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell*, *9*(4), 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.005>

- Carroll, C. B., Bain, P. G., Teare, L., Carroll, C. B., Bain, P. G., Teare, L., ... Liu, X. (2012). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease A randomized double-blind crossover study. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E>
- Casanova, M. L., Blázquez, C., Martínez-palacio, J., Villanueva, C., Fernández-aceñero, M. J., Huffman, J. W., ... Guzmán, M. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors, *111*(1), 43–50. <https://doi.org/10.1172/JCI200316116.Introduction>
- CBDB. (2018). Epidiolex. Retrieved from https://cbdb.com.br/wp-content/uploads/2018/06/1_epidiolex_fda_cannabis-min.jpg
- Ceprián, M., Jiménez-Sánchez, L., Vargas, C., Barata, L., Hind, W., & Martínez-Orgado, J. (2017). Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology*, *116*, 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.017>
- Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., ... Crippa, J. A. S. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *28*(11), 1088–1092. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- Chakravarti, B., Ravi, J., & Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, *5*(15). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2233>
- Chandra, S., Lata, H., ElSohly, M. A., Walker, L. A., & Potter, D. (2017). Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product. *Epilepsy and Behavior*, *70*, 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.029>
- Chatkin, J. M., Zani-Silva, L., Ferreira, I., & Zamel, N. (2019). Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *56*(2), 196–206. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8644-1>
- Chen, R., Zhang, J., Fan, N., Teng, Z. Q., Wu, Y., Yang, H., ... Chen, C. (2013). Δ^9 -THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. *Cell*, *155*(5), 1154. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.042>
- Cianchi, F., Papucci, L., Schiavone, N., Lulli, M., Magnelli, L., Vinci, M. C., ... Masini, E. (2008). Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor α -mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells. *Clinical Cancer Research*, *14*(23), 7691–7700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0799>
- Clinical Trials Gov. (2019). Ensaios clínicos da Cannabis. Retrieved August 17, 2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=cannabis&cntry=&state=&city=&dist=>
- Colasanti, B. K., Brown, R. E., & Craig, C. R. (1984). Ocular hypotension, ocular toxicity, and neurotoxicity in response to marijuana extract and cannabidiol. *General Pharmacology: The Vascular System*, *15*(6), 479–484. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(84\)90202-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(84)90202-7)
- Consroe, P., Sandyk, R., & Snider, S. R. (1986). Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *The International Journal of Neuroscience*, *30*(4), 277–

282.

- Consroe, Paul, Benedito, M. A. C., Leite, J. R., Carlini, E. A., & Mechoulam, R. (1982). Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *European Journal of Pharmacology*, 83(3–4), 293–298. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(82\)90264-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(82)90264-3)
- Consroe, Paul, Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., ... Schram, K. (1991). Controlled Clinical Trial of Cannabidiol in Huntington ' s Disease, 40, 701–708.
- COOLER, P., & GREGG, J. M. (1977). Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Intraocular Pressure in Humans. *Southern Medical Journal*, 70(8), 951–954. <https://doi.org/10.1097/00007611-197708000-00016>
- Crippa, A., Waldo, A., Marti, R., Atakan, Z., Mcguire, P., & Fusar-poli, P. (2009). Cannabis and anxiety : a critical review of the evidence, (June), 515–523. <https://doi.org/10.1002/hup>
- Crippa, José A S. (2016). 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy : Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol, 7(September), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00359>
- Crippa, José Alexandre S., Nogueira Derenusson, G., Borduqui Ferrari, T., Wichert-Ana, L., Duran, F. L. S., Martin-Santos, R., ... Hallak, J. E. C. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 121–130. <https://doi.org/10.1177/0269881110379283>
- Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., ... Mechoulam, R. (1980). Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*. <https://doi.org/10.1159/000137430>
- Dalterio, S., Bartke, A., & Mayfield, D. (1981). Δ 9-Tetrahydrocannabinol Increases Plasma Testosterone Concentrations in Mice. *Science*, 213(4507), 581–583. <https://doi.org/10.1126/science.6264607>
- De Petrocellis, L., Ligresti, A., Schiano Moriello, A., Iappelli, M., Verde, R., Stott, C. G., ... Di Marzo, V. (2013). Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: Pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 168(1), 79–102. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x>
- Decuyper, I., Ryckebosch, H., Van Gasse, A. L., Sabato, V., Faber, M., Bridts, C. H., & Ebo, D. G. (2015). Cannabis Allergy: What do We Know Anno 2015. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 63(5), 327–332. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0352-z>
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98(11), 1493–1504. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00437.x>
- Deutsch, D. G., Goligorsky, M. S., Schmid, P. C., Krebsbach, R. J., Schmid, H. H. O., Das, S. K., ... Moore, L. C. (1997). Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *Journal of Clinical Investigation*, 100(6), 1538–1546.

<https://doi.org/10.1172/JCI119677>

- Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
- Di Marzo, V., Capasso, R., Matias, I., Aviello, G., Petrosino, S., Borrelli, F., ... Izzo, A. A. (2008). The role of endocannabinoids in the regulation of gastric emptying: Alterations in mice fed a high-fat diet. *British Journal of Pharmacology*, 153(6), 1272–1280. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707682>
- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, C. P. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring., 70(8), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.027>.Maternal
- Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Leite, J. P., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2015). Phytocannabinoids and epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(2), 135–143. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12235>
- Duran, M., Pérez, E., Abanades, S., Vidal, X., Saura, C., Majem, M., ... Capellà, D. (2010). Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in nausea and vomiting, 656–663. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x>
- Durst, R., Danenberg, H., Gallily, R., Mechoulam, R., Meir, K., Grad, E., ... Lotan, C. (2007). Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury . *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(6), H3602–H3607. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007>
- e-cannabidiol. (2019). Sativex. Retrieved June 13, 2019, from <https://e-cannabidiol.com/sativex-consulte-mesmo-o-seu-medico-ou-farmaceutico/>
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Steegers, E. A. P., Roos-Hesselink, J. W., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., ... Huizink, A. C. (2010). A prospective study on intrauterine cannabis exposure and fetal blood flow. *Early Human Development*, 86(4), 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.03.006>
- ElSohly, M., Radwan, M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>
- Elzinga, S., Fishedick, J., Podkolinski, R., & Jc, R. (2015). Cannabinoids and Terpenes as Chemotaxonomic Markers in Cannabis Natural Products Chemistry & Research Cannabinoids and Terpenes as Chemotaxonomic Markers in Cannabis, (July). <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000181>
- EMCDDA. (2018). Cannabis preparations. Retrieved from <http://www.emcdda.europa.eu/imglib/Drugprofiles/350cannabis2.jpg>

- EMCDDA. (2019). Cannabis flower and leaves. Retrieved from http://www.emcdda.europa.eu/media-library/cannabis-flower-growing-medical-cannabis-facility_en
- EMCDDA2. (2018). Cannabis drug profile. Retrieved from http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_en
- Engels, F. K., de Jong, F. A., Sparreboom, A., Mathot, R. A. A., Loos, W. J., Kitzen, J. J. E. M., ... Mathijssen, R. H. J. (2007). Medicinal Cannabis Does Not Influence the Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan and Docetaxel. *The Oncologist*, 12(3), 291–300. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-291>
- Erowid. (1999). Cannabis Timeline. Retrieved from https://www.erowid.org/plants/cannabis/cannabis_timeline.php
- Esposito, G., De Filippis, D., Maiuri, M. C., De Stefano, D., Carnuccio, R., & Iuvone, T. (2006). Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in β -amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF- κ B involvement. *Neuroscience Letters*, 399(1–2), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.047>
- Esposito, G., Scuderi, C., Valenza, M., Togna, G. I., Latina, V., de Filippis, D., ... Steardo, L. (2011). Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028668>
- Eubanks, L. M., Rogers, C. J., Iv, A. E. B., Koob, G. F., Arthur, J., Dickerson, T. J., & Janda, K. D. (2006). A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology, 3(6), 773–777. <https://doi.org/10.1021/mp060066m.A>
- European Monitoring Centre for Drugs and Addiction. (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Feinshtein, V., Erez, O., Ben-Zvi, Z., Erez, N., Eshkoli, T., Sheizaf, B., ... Holcberg, G. (2013). Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ*, 1, e153. <https://doi.org/10.7717/peerj.153>
- Feinshtein, V., Erez, O., Ben-Zvi, Z., Eshkoli, T., Sheizaf, B., Sheiner, E., & Holcberg, G. (2013). Cannabidiol enhances xenobiotic permeability through the human placental barrier by direct inhibition of breast cancer resistance protein: an ex vivo study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(6), 573.e1-573.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.005>
- Feng, Y., Chen, F., Yin, T., Xia, Q., Liu, Y., Huang, G., ... Ni, Y. (2015). Pharmacologic Effects of Cannabidiol on Acute Reperfused Myocardial Infarction in Rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 66(4), 354–363. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000287>
- Fischer, B., Russell, C., Sabioni, P., van den Brink, W., Le Foll, B., Hall, W., ... Room, R. (2017). Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations. *American Journal of Public Health*, 107(8), 1277. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303818a>

- Flach, A. J. (2002). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 100, 215–222; discussion 222-4. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2002.01020.x>
- Flom, M. C., Adams, A. J., & Jones, R. T. (1975). Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon? *Investigative Ophthalmology*, 14(1), 52–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1089090>
- Fogaça, M. V., Reis, F. M. C. V., Campos, A. C., & Guimarães, F. S. (2014). Effects of intraprelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: Involvement of 5HT1A receptors and previous stressful experience. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 410–419. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.012>
- Foltin, R. W., Fischman, M. W., & Byrne, M. F. (1988). Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*, 11(1), 1–14.
- Foltin, Richard W., Fischman, M. W., & Byrne, M. F. (1988). Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*, 11(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(88\)80017-5](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(88)80017-5)
- Fonseca, B. M. R., Filipe, H. D. M. F., Carvalho, F. D., & Campos, M. da G. (2018). Parecer do Grupo de trabalho da ordem dos farmacêuticos sobre a utilização de canábis com fins terapêuticos. Ordem dos Farmacêuticos.
- Fouad, A. A., Albuali, W. H., Al-Mulhim, A. S., & Jresat, I. (2013). Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.04.018>
- Galiègue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussossoy, D., Carrikre, D., Camyon, P., ... Casellas, P. (1995). Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur. J. Biochem*, 232, 54–61.
- Gallily, R., Even-Chen, T., Katzavian, G., Lehmann, D., Dagan, A., & Mechoulam, R. (2003). γ -Irradiation enhances apoptosis induced by cannabidiol, a non-psychotropic cannabinoid, in cultured HL-60 myeloblastic leukemia cells. *Leukemia and Lymphoma*, 44(10), 1767–1773. <https://doi.org/10.1080/1042819031000103917>
- Galluzzi, L., Pietrocola, F., Bravo-San Pedro, J. M., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Cecconi, F., ... Kroemer, G. (2015). Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *The EMBO Journal*, 34(7), 856–880. <https://doi.org/10.15252/embj.201490784>
- Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortés, M. L., Del Pulgar, T. G., Izquierdo, M., & Guzmán, M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine*, 6(3), 313–319. <https://doi.org/10.1038/73171>
- García-Arencibia, M., González, S., de Lago, E., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2007). Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent

- properties. *Brain Research*, 1134(1), 162–170.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063>
- Gardner, E. L., & Vorel, S. R. (1998). Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events. *Neurobiology of Disease*, 5(6), 502–533. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0219>
- Gardner, E., & Lowinson, J. (1991). Marijuana 's Interaction With Brain Reward Systems : Update 1991. *Pharmacol Biochem Behav*, 40, 571–580.
- Garry, A., Rigourd, V., Amirouche, A., Fauroux, V., Aubry, S., & Serreau, R. (2009). Cannabis and Breastfeeding. *Journal of Toxicology*, 2009, 1–5.
<https://doi.org/10.1155/2009/596149>
- Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y., & Szaflarski, J. P. (2017). Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 58(9), 1586–1592. <https://doi.org/10.1111/epi.13852>
- Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), 1246–1251. <https://doi.org/10.1111/epi.13060>
- Gerich, M. E., Isfort, R. W., Brimhall, B., & Siegel, C. A. (2014). Medical Marijuana for Digestive Disorders : High Time to Prescribe ? *The American Journal of Gastroenterology*, 110(2), 208–214. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.245>
- Ghodse, H. (1995). *Drugs and Addictive Behaviour - A Guide to treatment* (2^o Edition). UK, Blackwell Science Ltd.
- GIE Media. (2018). Marijuana Legislative map in the USA. Retrieved December 7, 2018, from <https://www.cannabisbusinesstimes.com/page/marijuana-legislative-map-cbt/>
- Gloss, D., & Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy (Review). *The Cochrane Library*, (3), 1–18.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009270.pub3.www.cochranelibrary.com>
- Gofshteyn, J. S., Wilfong, A., Devinsky, O., Bluvstein, J., Charuta, J., Ciliberto, M. A., ... Marsh, E. D. (2017). Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *Journal of Child Neurology*, 32(1), 35–40. <https://doi.org/10.1177/0883073816669450>
- Governo. (2019). Diário da República n°8/2019, Série I de 15 de Janeiro de 2019. Retrieved January 15, 2019, from <https://dre.pt/application/conteudo/117821806>
- Governo Portugal. (2018). Comunicado Conselho Ministros. Retrieved December 13, 2018, from <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc21/governo/comunicado-de-conselho-de-ministros?i=240>
- Gowran, A. (2007). Alzheimer ' s disease ; taking the edge off with cannabinoids ?, (September), 655–662. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707446>
- Goyal, H., Singla, U., Gupta, U., & May, E. (2017). Role of cannabis in digestive disorders. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(2), 135–143.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000779>

- Greenhough, A., Patsos, H. A., Williams, A. C., & Paraskeva, C. (2007). The cannabinoid Δ 9-tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces BAD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells. *International Journal of Cancer*, *121*(10), 2172–2180. <https://doi.org/10.1002/ijc.22917>
- Grimaldi, C., Pisanti, S., Laezza, C., Maria, A., Santoro, A., Vitale, M., ... Bifulco, M. (2006). Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells, *312*, 363–373. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.10.024>
- Grotenhermen, F., & Müller-vahl, K. (2012). The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids, *109*, 495–501. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0495>
- Guimaraes, F. S., Chiaretti, T. M., Graeff, F. G., & Zuardi, A. W. (1990). Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, *100*(4), 558–559.
- Gurney, J., Shaw, C., Stanley, J., Signal, V., & Sarfati, D. (2015). Cannabis exposure and risk of testicular cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1905-6>
- Guzmán, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I., ... González-Feria, L. (2006). A pilot clinical study of Δ 9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer*, *95*(2), 197–203. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603236>
- GW Pharma. (2018). Gw Pharmaceuticals. Retrieved December 16, 2018, from <https://www.gwpharm.com/about>
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Carpenter, R. J., Deter, R. L., & Park, S. K. (1984). Sonographic of Fetal Weight. *Radiology*, *150*, 535–540.
- Hall, W., Degenhardt, L., & Teesson, M. (2004). Cannabis use and psychotic disorders : an update, (September), 433–443. <https://doi.org/10.1080/09595230412331324554>
- Hampson, A. J., Grimaldi, M., & Axelrod, J. (1998). Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants, *95*(July), 8268–8273.
- Haney, M. (2005). The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Current Psychiatry Reports*, *7*(5), 360–366.
- Haney, M., Gunderson, E. W., Rabkin, J., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Comer, S. D., & Foltin, R. W. (2007). Dronabinol and Marijuana in HIV-Positive Marijuana Smokers. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *45*(5), 545–554. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31811ed205>
- Haney, M., Rabkin, J., Gunderson, E., & Foltin, R. W. (2005). Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: Acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology*, *181*(1), 170–178. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2242-2>
- Hao, E., & Mukhopadhyay, P. (2015). Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. *Molecular Medicine*, *21*(1), 1. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00261>
- Haroutounian, S., Ratz, Y., Ginosar, Y., Furmanov, K., Saifi, F., Meidan, R., & Davidson, E. (2016). The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in

- Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *The Clinical Journal of Pain*, 32(12), 1036–1043. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000364>
- Hartley, J., Nogrady, S., & Seaton, A. (1978). Bronchodilator effect of delta-1-tetrahydrocannabinol. *Clin. Pharmacol*, 5, 523–525.
- Hartman, R. L., Brown, T. L., Milavetz, G., Spurgin, A., Gorelick, D. A., Gaffney, G., & Huestis, M. A. (2015). Controlled cannabis vaporizer administration: Blood and plasma cannabinoids with and without alcohol. *Clinical Chemistry*, 61(6), 850–869. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.238287>
- Haustein, M., Ramer, R., Linnebacher, M., Manda, K., & Hinz, B. (2014). Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochemical Pharmacology*, 92(2), 312–325. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.014>
- Hayakawa, K., Irie, K., Sano, K., Watanabe, T., Higuchi, S., Enoki, M., ... Fujiwara, M. (2009). Therapeutic time window of cannabidiol treatment on delayed ischemic damage via high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(9), 1538–1544. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721229>
- Hayakawa, K., Mishima, K., Irie, K., Hazekawa, M., Mishima, S., Fujioka, M., ... Fujiwara, M. (2008). Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology*, 55(8), 1280–1286. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.040>
- Hayakawa, K., Mishima, K., Nozako, M., Hazekawa, M., Irie, K., Fujioka, M., ... Fujiwara, M. (2007). Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *Journal of Neurochemistry*, 102(5), 1488–1496. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04565.x>
- Health Engine. (2019). Breakthrough nausea and vomiting. Retrieved April 7, 2019, from <https://healthengine.com.au/info/chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-cinv#c6>
- Hepler, R. S., & Petrus, R. J. (1976). Experiences with administration of Marijuana to glaucoma patients. In S. C. et Al. (Ed.), *The Therapeutic Potential of Marijuana*.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Costa, B. R. D. E., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain, 87(March), 1932–1936.
- Hermann, D., & Schneider, M. (2012). Potential Protective Effects of Cannabidiol on Neuroanatomical Alterations in Cannabis Users and Psychosis: A Critical Review. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4897–4905. <https://doi.org/10.2174/138161212802884825>
- Herrera, B., Carracedo, A., Diez-Zaera, M., Guzmán, M., & Velasco, G. (2005). p38 MAPK is involved in CB2 receptor-induced apoptosis of human leukaemia cells. *FEBS Letters*, 579(22), 5084–5088. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.021>
- Hill, A. J., Mercier, M. S., Hill, T. D. M., Glyn, S. E., Jones, N. A., Yamasaki, Y., ...

- Whalley, B. J. (2012). Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. *British Journal of Pharmacology*, 167(8), 1629–1642. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>
- Hohmann, A. G., & Herkenham, M. (1999). Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: A double-label in situ hybridization study. *Neuroscience*, 90(3), 923–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00524-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00524-7)
- Hohmann, Andrea G, Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2011). Correspondence The endocannabinoid system and cancer : therapeutic implication. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x>
- Hohmann, T., Grabiec, U., Ghadban, C., Feese, K., & Dehghani, F. (2017). The influence of biomechanical properties and cannabinoids on tumor invasion. *Cell Adhesion and Migration*, 11(1), 54–67. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1183867>
- Holland, M. L., Lau, D. T. T., Allen, J. D., & Arnold, J. C. (2007). The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, 152(5), 815–824. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707467>
- Holland, M. L., Panetta, J. A., Hoskins, J. M., Bebawy, M., Roufogalis, B. D., Allen, J. D., & Arnold, J. C. (2006). The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochemical Pharmacology*, 71(8), 1146–1154. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.033>
- Holland, Michelle L., Allen, J. D., & Arnold, J. C. (2008). Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCC1 (MRP1). *European Journal of Pharmacology*, 591(1–3), 128–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.079>
- Howlett, A., Bidaut-Russell, M., & Melvin, L. S. (1990). The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci*, 13, 420–423.
- Huggins, J. P., Smart, T. S., & Langman, S. (2012). An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the. *Pain*, 153(9), 1837–1846. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.020>
- Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, S. G. (2014). Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidiol (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*, 1131–1141. Retrieved from <http://hdl.handle.net/2440/68308> <http://www.elsevier.com/wps/find/authorsview.authors/rights>
- INFARMED. (2019). *Deliberação Nº 11/CD/2019*. Retrieved from <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
- INFARMED2. (2019). Relatório Público de Avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano, 8–15. Retrieved from

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relatório+público+de+avaliação+do+medicamento+Sativex+2019/c055642c-92fe-4e84-9da6-f72f3a9c0e06>

- Infomed_Marinol. (2019). Infomed - Marinol. Retrieved from http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=29375&dcf=&nome_comer=bWFyaW5vbA==&dosagem=&cnpem=&chm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- Infomed_Sativex. (2019). RCM_Sativex. Retrieved August 8, 2019, from http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55492&tipo_doc=rcm
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Di Rosa, M., & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, 89(1), 134–141. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x>
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Rosa, M. Di, & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells, 3, 134–141. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x>
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126(6), 1252–1270. <https://doi.org/10.1093/brain/awg143>
- Izzo, A., Mascolo, N., Capasso, R., Germano, M., DePasquale, R., & Caspasso, F. (1999). Inhibitory effect of cannabinoid agonists on gastric emptying in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, (360), 221–223. <https://doi.org/10.1097/00006231-199111000-00006>
- Jain, R., & Balhara, Y. P. S. (2008). Neurobiology of cannabis addiction. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 52(3), 217–232.
- James, A., James, C., & Thwaites, T. (2013). The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 214(3), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.07.012>
- Jan, T. R., Farraj, A. K., Harkema, J. R., & Kaminski, N. E. (2003). Attenuation of the ovalbumin-induced allergic airway response by cannabinoid treatment in A/J mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 188(1), 24–35. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00010-3](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00010-3)
- Jaques, S. C., Kingsbury, A., Henschke, P., Chomchai, C., Clews, S., Falconer, J., ... Oei, J. L. (2014). Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *Journal of Perinatology*, 34(6), 417–424. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.180>
- Jeanette, M., Tetrault, M., Crothers, K., Moore, B. A., Mehra, R., Concato, J., & DA, F. (2007). Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 167(3), 221–228. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.3.221>
- Jia, W. (2006). 9-Tetrahydrocannabinol-Induced Apoptosis in Jurkat Leukemia T Cells Is Regulated by Translocation of Bad to Mitochondria. *Molecular Cancer Research*, 4(8),

- 549–562. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0193>
- Jikomes, N. (2016). Leafly. Retrieved from <https://www.leafly.ca/news/health/cbd-week-here>
- Jones, N. A., Glyn, S. E., Akiyama, S., Hill, T. D. M., Hill, A. J., Weston, S. E., ... Williams, C. M. (2012). Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*, *21*(5), 344–352.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001>
- Jones, N. A., Hill, A. J., Smith, I., Bevan, S. A., Williams, C. M., Whalley, B. J., & Stephens, G. J. (2010). Cannabidiol displays Antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *332*(2), 1–9.
- Kalant, H. (2001). Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status. *Pain Research and Management*, *6*(2), 80–91. <https://doi.org/10.1155/2001/469629>
- Karschner, E. L., Schwilke, E. W., Lowe, R. H., Darwin, W. D., Herning, R. I., Cadet, J. L., & Huestis, M. A. (2009). Implications of Plasma Δ^9 -Tetrahydrocannabinol , *33*(October), 469–477.
- Kaufman, M. B. (2018). Pharmaceutical Approval Update. *P&T*, *43*(9), 528–530.
<https://doi.org/10.1136/ebmh.10.1.16>
- Kempker, J. A., Honig, E. G., & Martin, G. S. (2015). The effects of marijuana exposure on expiratory airflow: A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination study. *Annals of the American Thoracic Society*, *12*(2), 135–141.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-333OC>
- Kerrigan, S., & Phillips, J. (2001). Comparison of ELISAs for opiates, methamphetamine, cocaine metabolite, benzodiazepines, phencyclidine, and cannabinoids in whole blood and urine. *Clinical Chemistry*, *47*(3), 540–547.
- Ko, G. D., Bober, S. L., Mindra, S., & Moreau, J. M. (2016). Medical cannabis – The Canadian perspective. *Journal of Pain Research*, *9*, 735–744.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S98182>
- Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2006). The chemistry of endocannabinoids. *Journal of Endocrinological Investigation*, *28*, 3–14.
- Kogan, Natalya M, Bl, C., Alvarez, L., Gallily, R., Schlesinger, M., Guzm, M., & Mechoulam, R. (2006). A Cannabinoid Quinone Inhibits Angiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Cells, *70*(1), 51–59.
<https://doi.org/10.1124/mol.105.021089.cardiotoxic>
- Koppel, B. S. (2015). Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics*, *12*(4), 788–792. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0376-4>
- Kozela, E., Pietr, M., Juknat, A., Rimmerman, N., Levy, R., & Vogel, Z. (2010). Cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF- κ B and interferon- β /STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(3), 1616–1626.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.069294>
- Krowicki, Z., Moerschbaecher, J., & Winsauer, P. (1999). Delta9-tetrahydrocannabinol

- inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, 371(2–3), 187–196. Retrieved from <https://eurekamag.com/research/010/412/010412334.php>
- Kumar, R. N., Chambers, W. A., & Pertwee, R. G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56(11), 1059–1068. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02269.x>
- Lal, S., Prasad, N., Ryan, M., Tangri, S., Silverberg, M. S., Gordon, A., & Steinhart, H. (2011). Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(10), 891–896. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328349bb4c>
- Landi, M., Croci, T., Rinaldi-Carmona, M., Maffrand, J. P., Le Fur, G., & Manara, L. (2002). Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, 450(1), 77–83. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02053-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02053-8)
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 555–561. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>
- Ledent, C., Valverde, O., Cossu, G., Petitet, F., Aubert, J., Beslot, F., ... Parmentier, M. (1999). Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in mice lacking the cannabinoid CV 1 receptor. *Science*, 283(January), 401–404.
- Lee, W.-S., Erdelyi, K., Matyas, C., Mukhopadhyay, P., Varga, Z. V., Liaudet, L., ... Pacher, P. (2016). Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation. *Molecular Medicine*, 22(1), 136–146. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00007>
- Lehmann, A., Blackshaw, L. A., Brändén, L., Carlsson, A., Jensen, J., Nygren, E., & Smid, S. D. (2002). Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology*, 123(4), 1129–1134. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36025>
- Lei nº 33/2018. (2018). Diário da República nº 137/2018, Série I de 18-07-2018. Retrieved December 13, 2018, from <https://dre.pt/home/-/dre/115712242/details/maximized>
- Lemberger, L., Axelrod, J., & Kopin, I. (1971). Metabolism and disposition of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Pharmacol Rev*, 23, 371–380.
- Lev-Ran, S., Roerecke, M., Le Foll, B., George, T. P., McKenzie, K., & Rehm, J. (2014). The association between cannabis use and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 44(4), 797–810. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001438>
- Lewis, M. A., Russo, E. B., Smith, K. M., Village, W., Republic, C., Lewis, M., & Village, W. (2018). Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars Authors, 225–233.
- Ligresti, A. (2006). Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375–1387. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.105247>

- Lim, K., See, Y. M., & Lee, J. (2017). A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders, *15*(4), 301–312.
- Ling, M. T., Wang, X., Zhang, X., & Wong, Y. C. (2006). The multiple roles of Id-1 in cancer progression. *Differentiation*, *74*(9–10), 481–487. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00083.x>
- Linn, S., Schoenbaum, S. C., Monson, R. R., Rosner, R., Stubblefield, P. C., & Ryan, K. J. (1983). The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *American Journal of Public Health*, *73*(10), 1161–1164. <https://doi.org/10.2105/AJPH.73.10.1161>
- Liu, W. M., Scott, K. A., Shamash, J., Joel, S., & Powles, T. B. (2008). Enhancing the in vitro cytotoxic of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in leukemic cells through a combinatorial approach. *Leukemia and Lymphoma*, *49*(9), 1800–1809. <https://doi.org/10.1080/10428190802239188>
- Long, L. E., Chesworth, R., Huang, X. F., McGregor, I. S., Arnold, J. C., & Karl, T. (2010). A behavioural comparison of acute and chronic 9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(7), 861–876. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990605>
- López-Sendón Moreno, J. L., García Caldentey, J., Trigo Cubillo, P., Ruiz Romero, C., García Ribas, G., Alonso Arias, M. A. A., ... García de Yébenes Prous, J. (2016). A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, *263*(7), 1390–1400. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8145-9>
- Lorente Fernández, L., Monte Boquet, E., Pérez-Miralles, F., Gil Gómez, I., Escutia Roig, M., Boscá Blasco, I., ... Casanova-Estruch, B. (2014). Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, *29*(5), 257–260. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.06.007>
- Lorente, M., Orea-soufi, A., & David, D. (2015). Oncosuppressive functions of tribbles, *43*, 1122–1126. <https://doi.org/10.1042/BST20150124>
- Lotan, I., Treves, T. A., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2014). Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non – Motor Symptoms of Parkinson Disease : An Open-Label Observational Study, *37*(2), 41–44. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000016>
- Lu, Y., & Anderson, H. D. (2017). Cannabinoid signaling in health and disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *95*(4), 311–327. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0346>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Lukhele, S. T., & Motadi, L. R. (2016). Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *16*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1280-0>
- Lutge EE, S. N. (2013). Cochrane Database of Systematic Reviews The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS (Review) The

- medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. The medical use of cann, (4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005175.pub3>
- Lyman, W. D., Sonett, J. R., & Brosnan, C. F. (1989). Δ 9-Tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 23(1), 73–81. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(89\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0165-5728(89)90075-1)
- Lynch, M. E., & Campbell, F. (2011). Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(5), 735–744. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x>
- Maclver, B. (2017). Cannabis world legalization. Retrieved December 7, 2018, from <https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/cannabis-legalization-world-map/>
- Makwana, R., Venkatasamy, R., Spina, D., & Page, C. (2015). The Effect of Phytocannabinoids on Airway Hyper-Responsiveness, Airway Inflammation, and Cough. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 353(1), 169–180. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.221283>
- Malhotra, A., & Biswas, P. (2006). Cannabis use and performance in adolescents. *Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health*, 2(2), 59–67.
- Maneuf, Y. P., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (1997). The Cannabinoid Receptor Agonist Win 55,212-2 Reduces D2, but Not D1, Dopamine Receptor-Mediated Alleviation of Akinesia in the Reserpine-Treated Rat Model of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*, 148(1), 265–270. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6645>
- Manini, A. F., Yiannoulos, G., & Bergamaschi, M. M. (2015). Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J. Addict*, 9, 204. <https://doi.org/110.1016/j.bbi.2017.04.008>
- Marcia, A. L., Edgar, P. N., Pola, F. R., & Pia, C. M. (2017). Potencial uso terapéutico de cannabis. *Revista Medica de Chile*, 145(3), 360–367. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>
- Marsicano, G., & Lutz, B. (2006). Neuromodulatory function of the endocannabinoid system. *J. Endocrinol. Invest* 29, 27–46.
- Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., Maldonado, R., & Valverde, O. (2002). Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology*, 159(4), 379–387. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0946-5>
- Massi, P. (2004). Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on Human Glioma Cell Lines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 838–845. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.061002>
- Massi, P., Valenti, M., Vaccani, A., Gasperi, V., Perletti, G., Marras, E., ... Parolaro, D. (2008). 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *Journal of Neurochemistry*, 104(4), 1091–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05073.x>
- Mathre, M. L. (2010). *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*. McFarland,

- Incorporated, Publishers. Retrieved from <https://books.google.pt/books?id=rYwQk3e77vYC>
- Matias, I., & Di Marzo, V. (2006). Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29, 15–26.
- Matsuda, L., Lolait, S., Brownstein, M., & Young, A. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561–564.
- Mattes, R. D., Engelman, K., Shaw, L. M., & Elsohly, M. A. (1994). Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49(1), 187–195. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90475-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90475-8)
- Maykut, M. (1985). Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 9, 209–238.
- McAllister, S. D., Christian, R. T., Horowitz, M. P., Garcia, A., & Desprez, P.-Y. (2007). Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(11), 2921–2927. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-0371>
- McAllister SD, Soroceanu L, D. P. (2015). The antitumor activity of plant-derived non-psychoactive cannabinoids. *Pharmacol*, 255–267. <https://doi.org/10.1002/cncr.27633.Percutaneous>
- McAllister, Sean D., Murase, R., Christian, R. T., Lau, D., Zielinski, A. J., Allison, J., ... Desprez, P. Y. (2011). Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 129(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1177-4>
- McCallum, R. W., Soykan, I., Sridhar, K. R., Ricci, D. A., Lange, R. C., & Plankey, M. W. (1999). Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: A double-blind, randomized study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13(1), 77–80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00441.x>
- McDougall, J. J., Yu, V., & Thomson, J. (2008). In vivo effects of CB 2 receptor-selective cannabinoids on the vasculature of normal and arthritic rat knee joints. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 358–366. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707565>
- McDougall, R. (2017). Xavier Herbert. Requiem for Genius. *Cultural Studies Review*, 23(2), 106–125. <https://doi.org/10.5130/csr.v23i2.5821>
- Mckallip, R. J., Lombard, C., Fisher, M., Martin, B. R., Ryu, S., Grant, S., ... Nagarkatti, M. (2009). Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Control*, 100(2), 627–634. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0098>
- Mead, A. (2017). The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy and Behavior*, 70, 288–291. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.021>
- Mechoulam, R. (2005). *Cannabinoids as Therapeutics. Chemistry & biodiversity* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1007/3-7643-7358-X>

- Medical Marijuana.uk. (2018). Marinol. Retrieved April 13, 2019, from <https://medicalmarijuana.co.uk/portfolio-items/dronabinol/>
- Medline Plus. (2019). Testicular Cancer. Retrieved April 7, 2019, from <https://medlineplus.gov/ency/article/001288.htm>
- Miller, N. S., & Gold, M. S. (1989). The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6(3), 183–192.
- Miller, P. M., & Plant, M. (2011). Drinking, smoking, and illicit drug use among 15 and 16 year olds in the United Kingdom. *Bmj*, 313(7054), 394–397. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7054.394>
- Miller, R. J., & Miller, R. E. (2017). Is cannabis an effective treatment for joint pain? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35 Suppl 1(5), 59–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967368>
- Miller, S., Daily, L., Leishman, E., Bradshaw, H., & Straiker, A. (2018). D 9 - Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Regulate Intraocular Pressure, 5904–5911.
- Miller, S., Kulkarni, S., Ciesielski, A., Nikas, S. P., Makriyannis, A., & Straiker, A. (n.d.). Controlled-Deactivation CB1 Receptor Ligands as a Novel Strategy to Lower Intraocular Pressure, 3–10. <https://doi.org/10.3390/ph11020050>
- Mishima, K., Hayakawa, K., Abe, K., Ikeda, T., Egashira, N., Iwasaki, K., & Fujiwara, M. (2005). Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine1A receptor-dependent mechanism. *Stroke*, 36(5), 1071–1076. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000163083.59201.34>
- Montecucco, F., Lenglet, S., Braunersreuther, V., Burger, F., Pelli, G., Bertolotto, M., ... Steffens, S. (2009). CB2 cannabinoid receptor activation is cardioprotective in a mouse model of ischemia/reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46(5), 612–620. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.12.014>
- Morelli, M. B., Offidani, M., Alesiani, F., Discepoli, G., Liberati, S., Olivieri, A., ... Nabissi, M. (2014). The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. *International Journal of Cancer*, 134(11), 2534–2546. <https://doi.org/10.1002/ijc.28591>
- Morena, M., Patel, S., Bains, J. S., & Hill, M. N. (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 80–102. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.166>
- Morgan, C. J. A., Freeman, T. P., Schafer, G. L., & Curran, H. V. (2010). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1879–1885. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.58>
- Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Bátkai, S., Patel, V., Kashiwaya, Y., Liaudet, L., ... Pacher, P. (2010). CB1 cannabinoid receptors promote oxidative stress and cell death in murine models of doxorubicin-induced cardiomyopathy and in human cardiomyocytes.

- Cardiovascular Research*, 85(4), 773–784. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp369>
- Murphy, L. L., Muñoz, R. M., Adrian, B. A., & Villanúa, M. A. (1998). Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiology of Disease*, 5(6), 432–446. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0224>
- Musty, R. (1984). Possible anxiolytic effects of cannabidiol. *The Cannabinoids. Academic Press, New York*, 829–844.
- Musty, R., Reggio, P., & Consroe, P. (1995). A review of recent advances in cannabinoid research and the 1994 international Symposium on Cannabis and the cannabinoids. *Cannabinoids Life Sci*, 56, 1933–1940.
- Nabissi, M., Morelli, M. B., Offidani, M., Amantini, C., Gentili, S., Soriani, A., ... Santoni, G. (2016). Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration. *Oncotarget*, 7(47). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12721>
- Nabissi, M., Morelli, M. B., & Santoni, G. (2013). Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents, 34(1), 48–57. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs328>
- Nasser, M. W., Qamri, Z., Deol, Y. S., Smith, D., Shilo, K., Zou, X., & Ganju, R. K. (2011). Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB 2 in modulating breast cancer growth and invasion. *PLoS ONE*, 6(9), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023901>
- National Academies of Sciences, E. and M. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*. Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>
- Navari, R. (2015). Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Biomed Research International*, 2015.
- Navarro, M., Hernandez, E., Munoz, R. M., del Arco, I., Villanua, M. A., Carrera, M. R., & Rodriguez de Fonseca, F. (1997). Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport*, 8(2), 491–496.
- Newell, F. W., Stark, P., Jay, W. M., & Schanzlin, D. J. (1979). Nabilone: A Pressure-Reducing Synthetic Benzopyran in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*, 86(1), 156–160. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(79\)35539-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0161-6420(79)35539-7)
- Newswire.ca. (2018). Ensaio clínico fase II - Apoio Tilray. Retrieved December 17, 2019, from <https://www.newswire.ca/news-releases/tilray-announces-support-for-first-of-its-kind-pediatric-epilepsy-clinical-trial-at-the-hospital-for-sick-children-603662586.html>
- Niederhoffer, N., Schmid, K., & Szabo, B. (2003). The peripheral sympathetic nervous system is the major target of cannabinoids in eliciting cardiovascular depression. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 367(5), 434–443. <https://doi.org/10.1007/s00210-003-0755-y>
- Olfson, M., Wall, M. M., & Liu, S.-M. (2017). Cannabis use and risk of prescription opioid use disorder in the United States. *Am. J. Psychiatry*, 175, 47–53. <https://doi.org/110.1016/j.bbi.2017.04.008>

- Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T. H., & Kunos, G. (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: The good, the bad, and the ugly. *Nature Reviews Cardiology*, 15(3), 151–166. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>
- Panahi, Y., Manayi, A., Nikan, M., & Vazirian, M. (2017). The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 86, 620–627. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.106>
- Parker, L. A., Burton, P., Sorge, R. E., Yakiwchuk, C., & Mechoulam, R. (2004). Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology*, 175(3), 360–366. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1825-7>
- Parker, L. A., Kwiatkowska, M., & Mechoulam, R. (2006). Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: An animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiology and Behavior*, 87(1), 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.045>
- Parker, L. A., Rock, E. M., & Limebeer, C. L. (2011). Correspondence Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x>
- Parliament UK. (2019). Toxic Effects of Cannabis and cannabinoids: Review of the evidence. Retrieved July 23, 2019, from <https://publications.parliament.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15105.htm#a1>
- Pertwee, R. (2014). *Handbook of Cannabis*. OUP Oxford. Retrieved from <https://books.google.pt/books?id=WUrYBAAAQBAJ>
- Phillips, R., Turk, F., & Forney, B. (1971). Acute Toxicity of delta-9-tetrahydrocannabinol in rats and mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, (136), 260–263.
- Philpott, H. T., Brien, M. O., & Mcdougall, J. J. (2017). Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis, 55, 2442–2451.
- Pi, S., Rosenfeld, G., Enns, R., Bressler, B., Wong, A., Enns, C., ... Leung, Y. (2019). Patterns and Motivations of Cannabis Use Amongst Patients with Inflammatory Bowel Disease. *GastroHep*, (April), 100–107. <https://doi.org/10.1002/ygh2.338>
- Pichler, E. M., Kawohl, W., Seifritz, E., & Roser, P. (2019). Pure delta-9-tetrahydrocannabinol and its combination with cannabidiol in treatment-resistant Tourette syndrome: A case report. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 54(2), 150–156. <https://doi.org/10.1177/0091217418791455>
- Pinto, A. C. V. (2016). *cannabis sativa L. e as suas aplicações em oncologia : que futuro?* Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra. Retrieved from <http://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/47266>
- Pinto, L., Izzo, A. A., Cascio, M. G., Bisogno, T., Hospodar-Scott, K., Brown, D. R., ... Capasso, F. (2002). Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology*, 123(1), 227–234. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34242>
- Piper, B. J., Dekeuster, R. M., Beals, M. L., Cobb, C. M., Burchman, C. A., Perkinson, L., ...

- Abess, A. T. (2017). Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *Journal of Psychopharmacology*, 31(5), 569–575. <https://doi.org/10.1177/0269881117699616>
- Pisanti, S., Borselli, C., Oliviero, O., Laezza, C., Gazerro, P., & Bifulco, M. (2006). Antiangiogenic Activity of the Endocannabinoid Anandamide : Correlation to its Tumor-Suppressor Efficacy, (October), 495–503. <https://doi.org/10.1002/JCP>
- pngimg. (2019). Cannabis sativa leaves. Retrieved March 22, 2020, from <https://pngimg.com/download/31973>
- Porcella, A., Maxia, C., Gessa, G. L., & Pani, L. (2001). The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *European Journal of Neuroscience*, 13(2), 409–412. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816X.2000.01401.x>
- Portella, G., Laezza, C., Laccetti, P., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., & Bifulco, M. (2003). Inhibitory effects of cannabinoid CB 1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *The FASEB Journal*, 17(12), 1771–1773. <https://doi.org/10.1096/fj.02-1129fje>
- Porter, B. E., & Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 29(3), 574–577. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.037>
- Preet, A., Ganju, R. K., & Groopman, J. E. (2008). Δ9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo. *Oncogene*, 27(3), 339–346. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210641>
- Prescription Giant. (2019). Cesamet - nabilone. Retrieved April 13, 2019, from <https://prescriptiongiant.com/product/cesamet-generic-nabilone/>
- Press, C. A., Knupp, K. G., & Chapman, K. E. (2015). Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 45, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>
- Procon.org. (2019). Cannabis Historical Timeline. Retrieved from <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=000143>
- Pryce, G., & Baker, D. (2012). Potential Control of Multiple Sclerosis by Cannabis and the Endocannabinoid System. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 11(5), 624–641. <https://doi.org/10.2174/187152712801661310>
- Qamri Z, Preet A, Nasser MW, et al. (2009). Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther*, 3117–3129. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.182>
- Rajesh, M., Bátkai, S., Kechrid, M., Mukhopadhyay, P., Lee, W. S., Horváth, B., ... Pacher, P. (2012). Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 61(3), 716–727. <https://doi.org/10.2337/db11-0477>
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., Liaudet, L., MacKie, K., & Pacher, P. (2010).

- Cannabinoid-1 receptor activation induces reactive oxygen species-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase activation and cell death in human coronary artery endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 688–700. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00712.x>
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., & Pacher, P. (2008). Cannabinoid CB1 receptor inhibition decreases vascular smooth muscle migration and proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 377(4), 1248–1252. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.159>
- Ramer, R., Heinemann, K., Merkord, J., Rohde, H., Salamon, A., Linnebacher, M., & Hinz, B. (2013). COX-2 and PPAR- Confer Cannabidiol-Induced Apoptosis of Human Lung Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(1), 69–82. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0335>
- Ramer, Robert, & Hinz, B. (2007). Inhibition of Cancer Cell Invasion by Cannabinoids via Increased Expression of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1, 59–69. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm268>
- Ramer, Robert, Merkord, J., Rohde, H., Hinz, B., Ramer, R., Merkord, J., ... Cell, C. (2011). Cannabidiol Inhibits Cancer Cell Invasion Via Upregulation Of Tissue Inhibitor Of Matrix Metalloproteinases-1 To cite this version : HAL Id : hal-00560684. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.11.007>
- Realini, N., Vigano', D., Guidali, C., Zamberletti, E., Rubino, T., & Parolaro, D. (2011). Chronic URB597 treatment at adulthood reverted most depressive-like symptoms induced by adolescent exposure to THC in female rats. *Neuropharmacology*, 60(2–3), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.09.003>
- Reddy, D. S., & Golub, V. M. (2016). The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(1), 45–55. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230151>
- Reis, J. P., Auer, R., Bancks, M. P., Goff, D. C., Lewis, C. E., Pletcher, M. J., ... Sidney, S. (2017). Cumulative lifetime marijuana use and incident cardiovascular disease in middle age: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *American Journal of Public Health*, 107(4), 601–606. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303654>
- Ren, Y., Whittard, J., Higuera-Matas, A., Morris, C. V., & Hurd, Y. L. (2009). Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14764–14769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009>
- Richardson, D., Pearson, R. G., Kurian, N., Latif, M. L., Garle, M. J., Barrett, D. A., ... Chapman, V. (2008). Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 10(2), 1–14. <https://doi.org/10.1186/ar2401>
- Rock, E. M., Bolognini, D., Limebeer, C. L., Cascio, M. G., Anavi-Goffer, S., Fletcher, P. J., ... Parker, L. A. (2012). Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT 1A

- somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British Journal of Pharmacology*, 165(8), 2620–2634. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x>
- Rodgers, R. J., Haller, J., Halasz, J., & Mikics, E. (2003). “One-trial sensitization” to the anxiolytic-like effects of cannabinoid receptor antagonist SR141716A in the mouse elevated plus-maze. *European Journal of Neuroscience*, 17(6), 1279–1286. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02548.x>
- Ronen, A., Chassidim, H. S., Gershon, P., Parmet, Y., Rabinovich, A., Bar-Hamburger, R., ... Shinar, D. (2010). The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. *Accident Analysis and Prevention*, 42(6), 1855–1865. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2010.05.006>
- Rubino, T., Guidali, C., Vigano, D., Realini, N., Valenti, M., Massi, P., & Parolaro, D. (2008). CB1 receptor stimulation in specific brain areas differently modulate anxiety-related behaviour. *Neuropharmacology*, 54(1), 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.024>
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2008). Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 286(1-2 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.003>
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry and Biodiversity*, 4(8), 1614–1648. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790144>
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Russo, E. B. (2014). The Pharmacological History of Cannabis. *Handbook of Cannabis*, (February), 23. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0002>
- Russo, E. B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues, 7(September), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>
- Russo, E. B. (2018). Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology, 12(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>
- Russo, E. B., & Marcu, J. (2017). *Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads*. *Advances in Pharmacology* (1st ed., Vol. 80). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
- Sachs, J., McGlade, E., & Yurgelun-Todd, D. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 735–746. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0380-8>
- Saft, C., Von Hein, S. M., Lucke, T., Thiels, C., Peball, M., Djamshidian, A., ... Seppi, K. (2018). Cannabinoids for treatment of dystonia in huntington’s disease. *Journal of Huntington’s Disease*, 7(2), 167–173. <https://doi.org/10.3233/JHD-170283>
- Sagredo, O., Pazos, M. R., Satta, V., Ramos, J. A., Pertwee, R. G., & Fernández-Ruiz, J. (2011). Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington’s disease. *Journal of Neuroscience Research*, 89(9), 1509–1518. <https://doi.org/10.1002/jnr.22682>

- Sagredo, O., Ramos, J. A., Decio, A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2007). Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. *European Journal of Neuroscience*, 26(4), 843–851. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05717.x>
- Salazar, M., Carracedo, A., Salanueva, Í. J., Hernández-tiedra, S., Lorente, M., Egia, A., ... Velasco, G. (2009). Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells, *119*(5), 1359–1372. <https://doi.org/10.1172/JCI37948.of>
- Samuelson, G. (2004). *Drugs of Natural Origin - a textbook of pharmacognosy* (5th Revise). Apotekarsocieteten.
- Sánchez, C., Galve-Roperh, I., Canova, C., Brachet, P., & Guzmán, M. (1998). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Letters*, 436(1), 6–10. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)01085-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01085-0)
- Sañudo-Peña, M. C., Romero, J., Seale, G. E., Fernandez-Ruiz, J. J., & Walker, J. M. (2000). Activational role of cannabinoids on movement. *European Journal of Pharmacology*, 391(3), 269–274. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00044-3)
- Sarnataro, D., Grimaldi, C., Pisanti, S., Gazerro, P., Laezza, C., Zurzolo, C., ... Mol, C. (2005). Plasma membrane and lysosomal localization of CB1 cannabinoid receptor are dependent on lipid rafts and regulated by anandamide in human breast cancer cells, *579*, 6343–6349. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.10.016>
- Sastre-Garriga, J., Vila, C., Clissold, S., & Montalban, X. (2011). THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(5), 627–637. <https://doi.org/10.1586/ern.11.47>
- Scallet, A. C. (1991). Neurotoxicology of cannabis and THC: A review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40(3), 671–676. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90380-K](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90380-K)
- Schuelert, N., Zhang, C., Mogg, A. J., Broad, L. M., Hepburn, D. L., Nisenbaum, E. S., ... McDougall, J. J. (2010). Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(11), 1536–1543. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.005>
- Schuelert, Niklas, & McDougall, J. J. (2008). Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees. *Arthritis and Rheumatism*, 58(1), 145–153. <https://doi.org/10.1002/art.23156>
- Schweinsburg, A. D., & Nagel, B. J. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(1), 40–51. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Schweinsburg, Alecia D, Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2008). The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), 99–111. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630709%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2825218>

- Seamon, M. J., Fass, J. A., Maniscalco-Feichti, M., & Abu-Shraie, N. A. (2007). Medical marijuana and the developing role of the pharmacist, *64*, 1037–1044. <https://doi.org/10.2146/ajhp060471>
- Sharkey, K. A., Cristino, L., Oland, L. D., Van Sickle, M. D., Starowicz, K., Pittman, Q. J., ... Di Marzo, V. (2007). Arvanil, anandamide and N-arachidonoyl-dopamine (NADA) inhibit emesis through cannabinoid CB1 and vanilloid TRPV1 receptors in the ferret. *European Journal of Neuroscience*, *25*(9), 2773–2782. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05521.x>
- Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian Journal of Psychiatry*, *7*(4), 149–156. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408483>
- Sharma, P., Srinivas Bharath, M. M., & Murthy, P. (2010). Qualitative high performance thin layer chromatography (HPTLC) analysis of cannabinoids in urine samples of Cannabis abusers. *Indian Journal of Medical Research*, *132*(8), 201–208.
- Shead, D. A., Hanisch, L. j., Corrigan, A., & Clarke, R. (2016). *NCCN Guidelines for Patients - Nausea and Vomiting*. Retrieved from NCCN.org/patients
- Shelef, A., Barak, Y., Berger, U., Paleacu, D., Tadger, S., & Plopsky, I. (2016). Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : An-Open Label , Add-On , Pilot Study, *51*, 15–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-150915>
- Sheskin, T., Hanus, L., Slager, J., Vogel, Z., & Mechoulam, R. (1997). Structural Requirements for Binding of Anandamide-Type Compounds to the Brain Cannabinoid Receptor. *J.Med. Chem.*, (40), 659–667.
- Smith, A. M., Fried, P. A., Hogan, M. J., & Cameron, I. (2006). Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, *28*(2), 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.12.008>
- Smith, L., Azariah, F., Lavender, F., Stoner, N., & Bettiol, S. (2009). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review), (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Solinas, M., Massi, P., Cantelmo, A. R., Cattaneo, M. G., Cammarota, R., Bartolini, D., ... Parolaro, D. (2012). Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, *167*(6), 1218–1231. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02050.x>
- Stanley, C. P., Hind, W. H., & O’Sullivan, S. E. (2013). Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *British Journal of Clinical Pharmacology*, *75*(2), 313–322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>
- Stanley, C. P., Hind, W. H., & Sullivan, S. E. O. (2012). Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol ? <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>
- Steffens, S., & Pacher, P. (2015). The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? *Current Drug Targets*, *16*(4), 334–341.
- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., ... Degenhardt, L.

- (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(7), 741–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317168>
- Stoppard, M. (2000). *A Verdade acerca das drogas - desde o álcool e o tabaco até ao ecstasy e a heroína*. Civilização.
- Stout, S. M., & Cimino, N. M. (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: A systematic review. *Drug Metabolism and Disposition*, 46, 86–95.
- Sugiura, T., Kodaka, T., Nakane, S., Kishimoto, S., Kondo, S., & Waku, K. (1998). Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CBI receptor mRNA in human vascular cells: Is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 243(3), 838–843. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8187>
- Sun, X., Xu, C. S., Chadha, N., Chen, A., & Liu, J. (2015). Marijuana for Glaucoma : A Recipe for Disaster or Treatment ?, 88, 265–269.
- Szejko, N., Jakubovski, E., Fremer, C., & Müller-Vahl, K. R. (2019). Vaporized Cannabis Is Effective and Well-Tolerated in an Adolescent with Tourette Syndrome. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1–4. <https://doi.org/10.1159/000496355>
- Tafelski, S., Häuser, W., & Schäfer, M. (2016). Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Der Schmerz*, 30(1), 14–24. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0092-3>
- Tashkin, D., Baldwin, G. C., & Sarafian, T. (2002). Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(S1), 71S–81S. <https://doi.org/10.1177/0091270002238797>
- Tashkin, D P. (2001). Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 7(2), 43–61.
- Tashkin, Donald P. (2013). Effects of marijuana smoking on the lung. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(3), 239–247. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201212-127FR>
- Tashkin, Donald P. (2014). Increasing cannabis use: What we still need to know about its effects on the lung. *Respirology*, 19(5), 619–620. <https://doi.org/10.1111/resp.12308>
- Teixeira, F., Silva, M. V., & Pinto, R. (2017). Conselho Nacional da Política do Medicamento, 1–4.
- Thanvi, B. R., & Treadwell, S. D. (2009). Cannabis and stroke: Is there a link? *Postgraduate Medical Journal*, 85(1000), 80–83. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.070425>
- Thomas, B. F., & ElSohly, M. A. (2016). Biosynthesis and Pharmacology of Phytocannabinoids and Related Chemical Constituents. *The Analytical Chemistry of Cannabis*, 27–41. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804646-3.00002-3>
- Thompson, G. R., Rosenkrantz, H., Schaeppi, U. H., & Braude, M. C. (1973). Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicology and Applied*

- Pharmacology*, 25(3), 363–372. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(73\)90310-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(73)90310-4)
- Tiedeman, J. S., Shields, M. B., Weber, P. A., Crow, J. W., Cocchetto, D. M., Harris, W. A., & Howes, J. F. (1981). Effect of Synthetic Cannabinoids on Elevated Intraocular Pressure. *Ophthalmology*, 88(3), 270–277. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)35052-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0161-6420(81)35052-0)
- Tilray. (2018). Tilray updates. Retrieved December 16, 2018, from <https://www.tilray.com/updates>
- Tilray, & UBC. (2018). Ensaio clinico apoio Tilray. Retrieved December 17, 2018, from <https://www.tilray.com/updates-master/2016/9/7/ubc-and-tilray-launch-canadas-first-clinical-trial-to-study-medical-cannabis-and-ptsd>
- Todaro, B. (2012). Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(4), 487–492. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364764274%5Cnhttp://www.jnccn.org/content/10/4/487.full.pdf+html>
- Tomida, I., Azuara-Blanco, A., House, H., Flint, M., Pertwee, R. G., & Robson, P. J. (2007). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. *American Journal of Ophthalmology*, 143(4), 730. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.02.005>
- Torres, S., Lorente, M., Rodriguez-Fornes, F., Hernandez-Tiedra, S., Salazar, M., Garcia-Taboada, E., ... Velasco, G. (2011). A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids and Temozolomide against Glioma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(1), 90–103. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0688>
- Tournier, N., Chevillard, L., Megarbane, B., Pirnay, S., Scherrmann, J. M., & Declèves, X. (2010). Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(7), 905–915. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990848>
- Trivedi, J. K. (2006). Cognitive deficits in psychiatric disorders: Current status. *Indian Journal of Psychiatry*, 48(1), 10–20. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.31613>
- Turner, H., Chueh, D., Ortiz, T., Stokes, A. J., & Small-Howard, A. L. (2017). Cannabinoid Therapeutics in Parkinson’s Disease: Promise and Paradox. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, 23(3), 231–248. <https://doi.org/10.1080/10496475.2017.1312724>
- Tzadok, M., Uliel-Siboni, S., Linder, I., Kramer, U., Epstein, O., Menascu, S., ... Ben-Zeev, B. (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*, 35, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
- Ungerleider, J. T., Andrysiak, T. A., & Fairbanks, L. A. (1984). Tetrahydrocannabinol vs. prochlorperazine. The effects of two antiemetics on patients undergoing radiotherapy. *Radiology*, 150(2), 598–599. <https://doi.org/10.1148/radiology.150.2.6318262>
- Valdeolivas, S., Satta, V., Pertwee, R. G., Fernández-Ruiz, J., & Sagredo, O. (2012). Sativex-like combination of phytocannabinoids is neuroprotective in malonate-lesioned rats, an

- inflammatory model of Huntington's disease: Role of CB1 and CB2 receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 3(5), 400–406. <https://doi.org/10.1021/cn200114w>
- Valjent, E., & Maldonado, R. (2000). A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology*, 147(4), 436–438.
- Van den Elsen, G. A.H., Ahmed, A. I. A., Lammers, M., Kramers, C., Verkes, R. J., van der Marck, M. A., & Rikkert, M. G. M. O. (2014). Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 14(1), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.007>
- Van Den Elsen, Geke A.H., Ahmed, A. I. A., Verkes, R. J., Kramers, C., Feuth, T., Rosenberg, P. B., ... Olde Rikkert, M. G. M. (2015). Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*, 84(23), 2338–2346. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001675>
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., ... Sharkey, K. A. (2005). Neuroscience: Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), 329–332. <https://doi.org/10.1126/science.1115740>
- Van Sickle, M. D., Oland, L. D., Ho, W., Hillard, C. J., Mackie, K. E. N., Davison, J. S., & Sharkey, K. A. (2001). Cannabinoids Inhibit Emesis Through CB1 Receptors in the, 121, 767–774. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28466>
- Vandrey, R., Budney, A. J., Kamon, J. L., & Stanger, C. (2006). Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers, 78(2), 205–210.
- Vara, D., Morell, C., Rodríguez-Henche, N., & Diaz-Laviada, I. (2013). Involvement of PPAR γ in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma. *Cell Death and Disease*, 4(5), 1–11. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.141>
- Velasco, G, Sánchez, C., & Guzmán, M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 23(2), S23-32. <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>
- Velasco, Guillermo, Sánchez, C., & Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, (May), 1–9. <https://doi.org/10.1038/nrc3247>
- Vermersch, P. (2011). Sativex® (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid system modulator: Basic features and main clinical data. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(4 SUPPL. 1), 15–19. <https://doi.org/10.1586/ern.11.27>
- Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J., & Volicer, B. J. (1997). Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(9), 913–919. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309469>
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Susan, R. B. (2016). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*, 370(23), 2219–2227. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>.Adverse
- Wade, D. T., Makela, P., & Robson, P. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*, 10(4), 434–

441. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1082oa>
- Waissengrin, B., Urban, D., Leshem, Y., Garty, M., & Wolf, I. (2015). Patterns of Use of medical cannabis among Israeli cancer patients: A single institution experience. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.05.018>
- Waldman, M., Hochhauser, E., Fishbein, M., Aravot, D., Shainberg, A., & Sarne, Y. (2013). An ultra-low dose of tetrahydrocannabinol provides cardioprotection. *Biochemical Pharmacology*, 85(11), 1626–1633. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.03.014>
- Wallace, D. C. (2015). Mitochondrial and cancer. *Nat Rev Cancer*, 12(10), 685–698. <https://doi.org/10.1038/nrc3365.Mitochondria>
- Walther, S., Mahlberg, R., Eichmann, U., & Kunz, D. (2006). Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*, 185(4), 524–528. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0343-1>
- Weil, A. T., Zinberg, N. E., & Nelsen, J. M. (1968). Clinical and Psychological Effects of Marijuana in Man. *Science*, 162(3859), 1234–1242. <https://doi.org/10.1126/science.162.3859.1234>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- WHO. (2020). Cannabis Epidemiology. Retrieved from https://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/
- WHO Expert Committee on Drug Dependence. (2018). Cannabis and Cannabis Resin. Section 4: Therapeutic use. *World Health Organization Technical Report Series*, 179. <https://doi.org/10.1037/e464642004-001>
- Wickelgren, I. (1997). Marijuana: Harder than thought? *Science*, 276(5321), 1967–1968. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.1967>
- Widmer, M., Hanemann, C. O., & Zajicek, J. (2008). High concentrations of cannabinoids activate apoptosis in human U373MG glioma cells. *Journal of Neuroscience Research*, 86(14), 3212–3220. <https://doi.org/10.1002/jnr.21757>
- Wills, S. (1997). *Drugs of Abuse*. Cambridge, United Kingdom: The Pharmaceutical Press.
- Wittgen, H. G. M., Van Den Heuvel, J. J. M. W., Van Den Broek, P. H. H., Dinter-Heidorn, H., Koenderink, J. B., & Russel, F. G. M. (2011). Cannabinoid type 1 receptor antagonists modulate transport activity of multidrug resistance-associated proteins MRP1, MRP2, MRP3, and MRP4. *Drug Metabolism and Disposition*, 39(7), 1294–1302. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.037812>
- Wong, S. S., & Wilens, T. E. (2017). Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*, 140(5), e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818>
- Yao, B. B., Hsieh, G. C., Frost, J. M., Fan, Y., Garrison, T. R., Daza, A. V., ... Meyer, M. D.

- (2008). In vitro and in vivo characterization of A-796260: A selective cannabinoid CB 2 receptor agonist exhibiting analgesic activity in rodent pain models. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 390–401. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707568>
- Yoshihara, S., Morimoto, H., Ohori, M., Yamada, Y., Abe, T., & Arisaka, O. (2005). Endogenous cannabinoid receptor agonists inhibit neurogenic inflammations in guinea pig airways. *International Archives of Allergy and Immunology*, 138(1), 80–87. <https://doi.org/10.1159/000087361>
- Zanelati, T. V., Biojone, C., Moreira, F. A., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. L. (2010). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: Possible involvement of 5-HT 1A receptors. *British Journal of Pharmacology*, 159(1), 122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x>
- Zhang, M. W., & Ho, R. C. M. (2015). The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associated Risks and Clinical Efficacy. *Journal of Addiction*, 2015, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/707596>
- Zhao, H., Satoskar, A. R., Ravi, J., Shilo, K., Elbaz, M., Nasser, M. W., ... Ganju, R. K. (2015). Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Molecular Oncology*, 9(4), 906–919. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.12.010>
- Zhu, H.-J. (2006). Characterization of P-glycoprotein Inhibition by Major Cannabinoids from Marijuana. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317(2), 850–857. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.098541>
- Zobor, D., Strasser, T., Zobor, G., Schober, F., Messias, A., Strauss, O., ... Zrenner, E. (2015). Ophthalmological assessment of cannabis-induced persisting perception disorder: Is there a direct retinal effect? *Documenta Ophthalmologica*, 130(2), 121–130. <https://doi.org/10.1007/s10633-015-9481-2>
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: A review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153–157. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>

8 Anexos

Anexo A

Tabela XXX – Ensaios clínicos realizados com o apoio da empresa Tilray.

Tipo de ensaio	Objetivo	Data	Local	Apoio
ensaio clínico, fase II	Avaliar segurança e tolerabilidade dos CB em 20 crianças com síndrome de Dravet, identificando dose inicial segura, esquema de titulação, potenciais efeitos adversos, interações entre fármacos e alterações nos padrões EEG.	2017	Hospital Toronto (SickKids) (Newswire.ca, 2018) ¹⁵	Tilray
ensaio clínico, fase II, triplo-cego, controlado por placebo, randomizado e cruzado	Avaliação do potencial terapêutico da canábis no tratamento do distúrbio de stress pós-traumático (PTSD) com a recolha de evidências sobre segurança e eficácia de três preparações de canábis (10% THC, 10% THC:CBD e placebo) com incidência na relação risco-benefício.	2016	University of British Columbia (Tilray & UBC, 2018) ¹⁶	Tilray

Rafael Pereira Hartmann
 Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?

Tabela XXXI— Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local.

Título do Estudo	Doença	Intervenção	Local	Estado
"A study of Sativex® for relief of spasticity in subjects with multiple sclerosis"	Espasticidade, esclerose múltipla	Sativex®, Placebo	Royal Berkshire Hospital Reading, Oxfordshire, UK	Completado
"Neuroprotection by Cannabinoids in Huntington's Disease"	Doença de Huntington	THC, CBD, placebo	Hospital Universitario Ramón Y Cajal Madrid, Spain	Completado
"Vaporized Cannabis for Chronic Pain Associated with Sickle Cell Disease"	Dor crónica na anemia	Canábis	San Francisco General Hospital, San Francisco, California, US	Completado
"Namisol® (delta-9-THC) in chronic pancreatitis patients suffering from persistent abdominal pain"	pancreatite, dor crónica, dor abdominal	THC, placebo	Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands	Completado
"Cannabidiol oral solution in pediatric participants with treatment-resistant seizure disorders"	crises epiléticas	CBD (solução oral)	University of California, San Francisco Medical Center, US	Completado
"Effects of vaporized marijuana on neuropathic pain"	dor neuropática	canábis	CTSC Clinical Research Center, Sacramento California, US	completado

Tabela XXXI - Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)

Título do Estudo	Doença	Intervenção	Local	Estado
"Short - Term Effects of Medicinal Cannabis Therapy on Spasticity in Multiple Sclerosis"	Esclerose múltipla	canábis fumada	UC San Diego, Medical Center, San Diego, California, US	completado
"Medical Marijuana and its effects on motor function in people with multiple sclerosis"	esclerose múltipla	canábis medicinal	Department of Health and Exercise Science Fort Collins, Colorado, US	completado
"A safety study of sativex in combination with dose-intense temozolomide in patients with recurrent glioblastoma"	cancro	Sativex®	St James's Institute of Oncology, Leeds, Yorkshire, UK, etc.	completado
"Opioid and cannabinoid pharmacokinetic interactions"	dor	canábis	Community Consortium San Francisco, California, US	completado
"Medicinal Cannabis for Painful HIV Neuropathy"	Dor neuropática	Canábis fumada	UC San Diego, Hillcrest Medical Center, San Diego, California, US	completado
"Study of Four Different Potencies of Smoked Marijuana in 76 Veterans with PTSD"	Distúrbio de Estresse Pós Traumático	Canábis de elevado THC, elevado CBD e THC:CBD, placebo	Scottsdale Research Institute Phoenix, Arizona, US	completado

Tabela XXXI- Tabela com os ensaios clínicos completados para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)

Título do Estudo	Doença	Intervenção	Local	Estado
"A study of Sativex® in the treatment of central neuropathic pain due to multiple sclerosis"	Esclerose múltipla, dor neuropática	Sativex®, Placebo	Walton Centre for neurology and neurosurgery, Liverpool, UK	completado
"Combined THC and CBD drops for treatment of Crohn's disease"	Doença de crohn	THC (5mg/ml) e CBD (50mg/ml), placebo	Meir Hospital Kfar Saba, Israel	completado
"Delta-THC in behavioral disturbances in dementia"	Demência	delta-THC, placebo	Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands	completado
"A study of tolerability and efficacy of cannabidiol on tremor in Parkinson's disease"	Doença de Parkinson	CBD	University of colorado school of medicine Aurora, Colorado, US	completado

Tabela XXXII— Tabela com os ensaios clínicos ativos para cada doença, fármaco utilizado e local.

Título do Estudo	Doença	Intervenção	Local	Estado
"Colorado Marijuana Users Health Cohort"	DPOC, Insônia	Canábis	National Jewish Health Denver, Colorado, US	Ativo
"Nabilone in Cannabis Users With PTSD"	Distúrbio de Estresse Pós Traumático	Nabilone, Canábis, propranolol, placebo	New York State Psychiatric Institute, New York, US	Ativo
"The Use of Medicinal Cannabinoids as Adjunctive Treatment for Medically Refractory Epilepsy"	Epilepsia, refractária	canábis	Children's Hospital Colorado Aurora, Colorado, US	Ativo
"Pharmacogenetics of Cannabinoid Response"	Polimorfismo do gene COMT	9-THC	VA Connecticut Healthcare System West Haven, Connecticut, US	Ativo
"Cannabinoid Therapy for Pediatric Epilepsy"	Epilepsia	TIL-TC150	The Hospital for Sick Children Toronto, Ontario, Canada	Ativo

Tabela XXXII- Tabela com os ensaios clínicos ativos para cada doença, fármaco utilizado e local. (Cont.)

Título do Estudo	Doença	Intervenção	Local	Estado
"The Effects of Cannabidiol and Δ -9-THC in Humans"	Saudáveis	CBD, 9-THC, placebo	VA Connecticut Healthcare System West Haven, Connecticut, US	Ativo
"Characterization of the Analgesic Effect of CBD in Healthy, Normal Volunteers"	Dor	CBD, placebo	Cooper New York, New York, US	Ativo
"Cognitive and Psychophysiological Effects of Delta-9 Tetrahydrocannabinol in Bipolar Disorder"	Doença bipolar	2mg, 4mg 9-THC, placebo	Biological Studies Unit, VA Connecticut Healthcare System West Haven, Connecticut, US	Ativo
"Cannabidiol Treatment in Patients With Early Psychosis"	Esquizofrenia	CBD, placebo	Connecticut Mental Health Center New Haven, Connecticut, US; VA Connecticut Healthcare System West Haven, Connecticut, US	Ativo

Rafael Pereira Hartmann
Canabinóides – Que indicações e contra-indicações?