

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

POTENCIAIS BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DOS CANABINOIDES

Trabalho submetido por

Rui Guilherme Martins Grosso

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2023



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

POTENCIAIS BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DOS CANABINOIDES

Trabalho submetido por

Rui Guilherme Martins Grosso

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Vasco Rui Veloso Neves Branco

outubro de 2023

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus pais por todo o apoio que me deram neste percurso.

Agradecimentos

Primeiramente quero agradecer ao prof. Dr. Vasco Branco por ter aceite ser meu orientador na minha tese de final de curso, pelas suas orientações perspicazes, paciência e dedicação que foram fundamentais para a concretização da mesma.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais e avós que sempre me apoiaram ao longo deste percurso e estiveram sempre lá para mim tanto nos bons como nos maus momentos.

Agradeço aos meus colegas de curso, particularmente o João e o Duarte por sermos um grupo unido, sempre prontos a ajudarmo-nos uns aos outros. Também agradeço ao Afonso e à Justina, pois apesar de terem mudado de faculdade tornaram-se grandes amigos para a vida sempre presentes neste percurso.

Agradeço aos meus amigos de infância por estarem sempre presentes na minha vida pessoal e académica e por todo o apoio e força que deram neste percurso.

Agradeço a todos os professores pelo ensino de excelência que nos deram, deixando-nos com uma grande preparação e bastante aptos para o que o futuro nos reserva a nível profissional e a todos os docentes e não-docentes do Instituto Universitário Egas Moniz que estiveram presentes no meu percurso.

Agradeço ainda às pessoas extraordinárias que tive o prazer de conhecer nos estágios curriculares de farmácia comunitária e hospitalar.

Não posso deixar de agradecer à Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva pelo seu excelente papel como coordenadora de curso.

Resumo

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura especializada, de modo a avaliar possíveis benefícios terapêuticos do consumo de canábis, nomeadamente das suas substâncias ativas, os canabinoides.

São cada vez mais os estudos que têm mostrado evidências de que os canabinoides, com principal destaque para o Canabidiol (CBD), têm aplicações na medicina para o tratamento de diversas doenças, tais como esclerose múltipla, epilepsia, depressão ou dor crónica causada pela artrite ou fibromialgia, entre muitas outras finalidades terapêuticas.

Isto deve-se ao facto do CBD e similares serem agonistas do sistema endocanabinoide, um complexo sistema de sinalização presente nos humanos e outros mamíferos, responsável por regular uma série de funções vitais, tais como dor, apetite, humor, memória, sono, ciclos celulares e respostas imunológicas.

O tetrahydrocannabinol (THC), é outro dos principais canabinoides que tem sido alvo de diversos estudos, no entanto, possui a particularidade de provocar efeitos psicoativos, podendo produzir uma sensação de euforia e alterações das funções cognitivas, que não se verificam no CBD, que contrariamente apresenta efeitos calmantes no sistema nervoso central, sendo por isso utilizado para o alívio de dores crónicas, inflamação, ansiedade e até mesmo epilepsia. Devido ao seu potencial psicoativo, o THC está sujeito a regulamentações mais rígidas em muitos países.

Apesar de apresentar estes efeitos psicoativos, diversos estudos têm demonstrando que, para algumas situações, o benefício pode ser superior ao risco, tanto em monoterapia, como em tratamentos que utilizam associações de THC e CBD.

Um dos principais objetivos dos estudos, é entender qual a melhor via de administração e respetiva dosagem, de modo a que o efeito terapêutico esperado, seja o mais eficaz e com o menor número possível de reações adversas.

Em Portugal, o uso medicinal encontra-se legalizado e existe apenas um medicamento derivado da canábis em circulação no mercado português, o Sativex, indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com espasticidade moderada a grave.

Esta é, portanto, uma área de grande interesse e potencial para revolucionar o setor farmacêutico.

Palavras-chave: Canábis; canabinoides; benefícios terapêuticos; THC; CBD; Sativex; legalização.

Abstract

This monograph aims to systematic review the state-of-knowledge, concerning the therapeutic benefits of cannabis consumption, particularly its active substances, the cannabinoids.

There is a growing body of evidence focusing on the application of these substances, particularly Cannabidiol (CBD), in medicine to treat various diseases, such as multiple sclerosis, epilepsy, depression or chronic pain caused by arthritis or fibromyalgia, among many other therapeutic purposes.

This is due to CBD and other cannabinoids being agonists of the endocannabinoid system, a complex signaling system present in the humans and other mammals, which is responsible for regulating a series of external functions, such as pain, appetite, humor, memory, sleep, cell cycles and immunological responses.

Tetrahydrocannabinol (THC), is another of the main cannabinoids that has been the subject of several studies. However, unlike CBD which has a soothing effect on the Central Nervous system, THC causes psychoactive effects, which can produce a feeling of euphoria and changes in cognitive functions. Therefore, due to its psychoactive potential, THC is subject to stricter regulations in many countries.

Nevertheless, several studies have been carried out, demonstrating that in some circumstances, the benefit may be greater than the risk, both in monotherapy and in combined applications of THC and CBD.

One of the main goals of existing studies is to understand which is the best administration route and dosage to enhance the therapeutic while reducing possible adverse events.

In Portugal, medicinal use is legalized but there is only one medicine derived from cannabis being marketed, Sativex, indicated for the treatment of adult patients with multiple sclerosis (MS) suffering from moderate to severe spasticity.

Therefore, this is an area of great interest and potential to revolutionize the pharmaceutical sector.

Key-Words: Cannabis; cannabinoids; therapeutic benefits; THC; CBD; Sativex; legalization.

Índice geral

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 1 |
| Abstract | 3 |
| Índice de figuras | 7 |
| Índice de tabelas | 8 |
| Lista de abreviaturas | 9 |
| 1. Introdução..... | 11 |
| 1.1. Materiais e métodos..... | 11 |
| 2. Canabinoides | 12 |
| 3. Planta da canábis..... | 13 |
| 4. Consumo de canábis ao longo da História | 14 |
| 4.1. Uso recreativo: | 15 |
| 4.2. Uso medicinal: | 16 |
| 5. Dados de consumo | 17 |
| 5.1. Dados de consumo mundiais | 17 |
| 5.2. Dados Europeus | 20 |
| 6. Farmacologia dos Canabinoides..... | 21 |
| 6.1. Sistema endocanabinoide (SECB) | 21 |
| 6.1.1. Tetrahydrocannabinol (THC)..... | 24 |
| 6.1.2. Canabidiol (CBD)..... | 26 |
| 6.1.3. THC vs. CBD | 27 |
| 7. A canábis na medicina | 29 |
| 7.1. Efeito terapêutico da canábis nos diferentes tipos de dor..... | 29 |
| 7.1.1. Dor aguda | 30 |
| 7.1.2. Dor crónica | 31 |
| 7.1.3. Dor neuropática | 31 |
| 7.1.4. Dor associada ao cancro..... | 32 |
| 7.1.5. Dor associada a esclerose múltipla | 33 |
| 7.1.6. Doenças reumáticas | 34 |
| 7.1.7. Dor de cabeça | 35 |
| 7.1.8. Uso de canabinoides para diminuir o consumo de opioides | 36 |
| 7.2. Cancro..... | 37 |

| | |
|---|----|
| 7.2.1. Náuseas e vômitos em doentes a realizar quimioterapia..... | 37 |
| 7.3. Epilepsia | 38 |
| 7.4. Problemas de saúde mental..... | 41 |
| 8. Canábis para fins medicinais em Portugal | 44 |
| 8.1. Principais leis e portarias publicadas pelo Infarmed..... | 45 |
| 8.2. Legalização de canábis para consumo pessoal | 48 |
| 8.3. Medicamentos disponíveis em Portugal..... | 51 |
| 8.4. Perspetivas futuras..... | 54 |
| 9. Conclusão | 56 |
| 10. Referências Bibliográficas..... | 57 |

Índice de figuras

| | |
|---|-----------|
| Figura 1: Fórmulas estruturais de diferentes canabinoides naturais. Retirado de: (Salami et al., 2020)..... | 12 |
| Figura 2: Diferença entre as folhas de diferentes variedades de cânabis (da esquerda para a direita: Sativa; Indica; Ruderalis). Retirado de: (Adhikary et al., 2021)..... | 13 |
| Figura 3: Estimativas do consumo de cânabis na União Europeia (Observatório Europeu da droga e dependência - Relatório Europeu sobre drogas de 2022)..... | 20 |
| Figura 4: Fórmula estrutural da anandamida | 22 |
| Figura 5: Fórmula estrutural do 2-araquidonilglicerol (2-AG) | 22 |
| Figura 6: Representação esquemática da ação endocanabinoide. Os endocanabinoides são sintetizados e libertados pela membrana dos neurónios pós-sinápticos após o influxo de cálcio (1). Ativam os recetores pré-sinápticos CB1 e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica por captação pós e pré-sinapse respetivamente (3). Dentro dos neurónios a anandamida acopla-se ao TRPV1 e passa por hidrólise pela FAAH, enquanto que a 2-AG é hidrolisada pela MAGL (4). Retirado de: (Fabrício Moreira et al., 2010)..... | 23 |
| Figura 7: Fórmula estrutural do Tetrahydrocannabinol (THC) | 24 |
| Figura 8: Reação de formação do THC a partir do ácido canabigerólico | 25 |
| Figura 9: Fórmula estrutural do Canabidiol (CBD) | 26 |
| Figura 10: Fórmula estrutural do Canabinol (CBN)..... | 28 |
| Figura 11: Fórmula estrutural do Canabigerol (CBG)..... | 28 |
| Figura 12: Fórmula estrutural do Mirceno..... | 29 |
| Figura 13: Fluxograma dos estudos selecionados. Inclui 35 estudos únicos (4 ensaios clínicos randomizados, 31 estudos não randomizados) disponíveis como estudos publicados ou como registos de ensaios clínicos com dados disponíveis. Retirado de: (Elliott et al., 2020) | 40 |
| Figura 14: Políticas de legalização da cânabis nos diferentes países (3º trimestre de 2022). Retirado da edição #7 da Cannadouro Magazine | 48 |
| Figura 15: Valores de Score NRS no decorrer do tratamento. Retirado de: (D’hooghe et al., 2021)..... | 53 |

Índice de tabelas

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1: Prevalência mundial do consumo de canábis na população entre os 15 e os 64 anos em 2021 (ANNEX OF THE WORLD DRUG REPORT 2023) Sources: United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources. | 18 |
| Tabela 2: Prevalência mundial do consumo de canábis na população entre os 15 e 16 anos em 2018 (ANNEX OF THE WORLD DRUG REPORT 2023) Sources: United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources. | 19 |
| Tabela 3: Classificações de evidências para benefícios terapêuticos versus danos da canábis. Adaptado de: (D. J. E. Lowe et al., 2019) | 42 |
| Tabela 4: Número de entidades (fases), 2026-2022 (Infarmed, 2023) | 46 |
| Tabela 5: quantidades exportadas em Kg (planta, preparações e substâncias), 2016-2022 (Infarmed, 2023) | 46 |
| Tabela 6: Países de destinos das exportações – em Kg (planta, preparações e substâncias), 2016- 2022 (Infarmed, 2023) | 46 |
| Tabela 7: Pedidos de ACM de preparações e substâncias, 2016-2022 (Infarmed, 2023) | 47 |
| Tabela 8: Número de pulverizações diárias de Sativex durante o período de titulação (RCM) | 52 |

Lista de abreviaturas

THC - Tetrahydrocannabinol

CBD - Canabidiol

SECB - Sistema endocanabinoide

UNODC - Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime

Ca²⁺ - Ião cálcio

TRPV1 - Recetor vaniloide de potencial transitório tipo 1

MAGL - Monoacilglicerol lipase

FAAH - Hidrólase de amidas de ácidos gordos

CBN - Canabinol

CBG - Canabigerol

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

OMS - Organização Mundial de Saúde

EM - Esclerose múltipla

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

AI - Artrite Inflamatória

OA - Osteoartrite

AR - Artrite reumatoide

PSPT - Perturbação de stress pós-traumático

ACM - Autorização de colocação no mercado

RCM - Resumo das características do medicamento

1. Introdução

A indústria da canábis, tem vindo a ganhar bastante relevância, com uma evolução notável nas últimas décadas. Diversos países implementaram leis e regulamentações nesta área, como é o caso de Portugal, onde se procedeu à legalização e regulamentação da utilização de medicamentos à base de canábis para fins medicinais em 2019.

Alguns dos principais canabinoides, as substâncias ativas presentes na canábis, possuem propriedades farmacológicas, que têm sido alvo de diversos estudos, possibilitando o aparecimento de novas terapêuticas para diversas doenças, sendo esta uma abordagem teoricamente mais natural e que apresenta menos eventos adversos, tanto em quantidade, como em gravidade dos mesmos (Legare et al., 2022).

A realização desta monografia tem como objetivo principal analisar vários estudos recentes, de modo a compreender benefícios terapêuticos dos canabinoides para diversas patologias, analisando em que ponto se encontra a investigação dos mesmos, visto que esta é uma área que ainda requer produção de evidência robusta, de modo a que se possa considerar uma terapêutica, como segura e eficaz e saber quais as doses e modos de administração mais eficazes. Também será feito um enquadramento histórico, tanto do uso medicinal como recreativo, e uma análise dos dados de consumo recentes, assim como um posicionamento de Portugal na indústria da canábis.

1.1. Materiais e métodos

Os materiais utilizados para a realização desta monografia foram, principalmente, artigos científicos e revisões de literatura que estudem benefícios terapêuticos dos canabinoides, em diversas patologias, em bases de dados como o PubMed ou o PharmGKB, com palavras-chave relevantes para o pretendido, com principal foco em artigos recentes.

Esta pesquisa pode fornecer informação relevante, acerca das melhores terapêuticas com canabinoides, nas diferentes patologias em específico.

2. Canabinoides

Os canabinoides (Figura 1), nomeadamente os fitocannabinoides, são uma classe de compostos químicos que podem ser derivados das três espécies de planta do género *Cannabis*: *sativa*, *indica* e *ruderalis*.

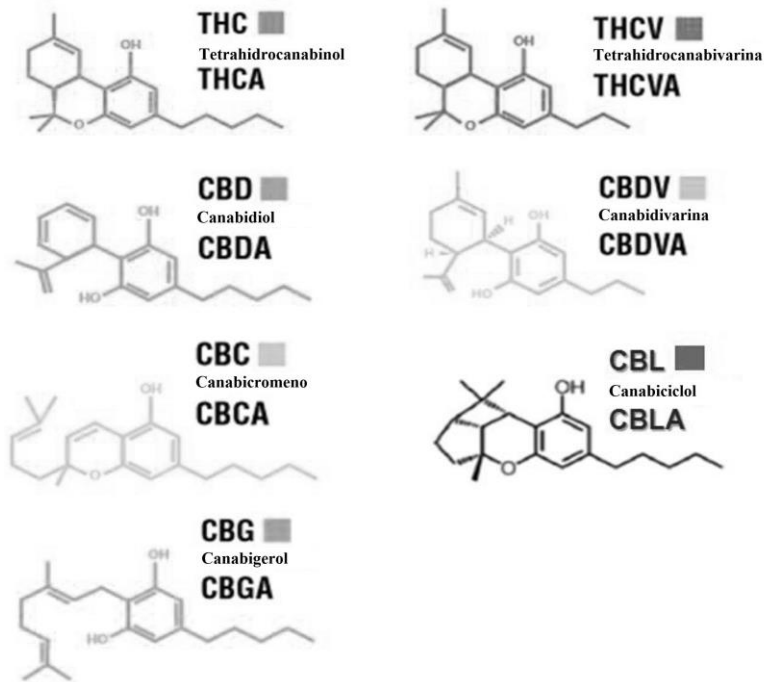


Figura 1: Fórmulas estruturais de diferentes canabinoides naturais. Retirado de: (Salami et al., 2020)

Estas substâncias têm a capacidade de ativar recetores canabinoides (do tipo CB1 ou CB2), presentes no organismo humano. Podem ser da classe dos fitocannabinoides, compostos encontrados na planta da canábis; endocannabinoides, que são encontrados nos sistemas nervoso e imunológico dos humanos e outros mamíferos; e os canabinoides sintéticos, substâncias desenvolvidas em laboratório (Schurman et al., 2020).

As espécies conhecidas de *Cannabis* podem ser encontradas distribuídas pelo mundo e a classificação dos seus derivados varia de acordo com o seu tipo de processamento: i) Planta de canábis não processada (nomes comuns: erva, marijuana, cânhamo, maconha); ii) Haxixe (nomes comuns: chamon, bolota, chito, ganza, entre outros); iii) óleo de haxixe.

Na literatura especializada é possível encontrar descritos vários canabinoides, com grande destaque para o Tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD).

É de notar que estes compostos têm despertado um grande interesse científico e médico devido aos seus efeitos no corpo humano e aos seus potenciais benefícios terapêuticos (Lucas et al., 2018).

A pesquisa sobre os efeitos medicinais dos canabinoides está em constante evolução, e novas aplicações terapêuticas estão a ser descobertas com o decorrer de novos estudos, no entanto a legalidade do uso de produtos derivados de canabinoides varia de acordo com as leis e regulamentações de cada local.

3. Planta da canábis

A canábis é uma planta anual, e como tal, normalmente completa o seu ciclo de vida no período de um ano. É dioica, pois apresenta sexos geneticamente separados dos quais cada um produz apenas um tipo de gameta, e angiospérmica, uma vez que as sementes se encontram envolvidas pelo fruto, que neste caso é um aquénio, um fruto seco de pericarpo distinto da semente. As folhas são compostas em forma de palmeira ou digitadas, com folíolos serrilhados.

As folhas da canábis possuem um padrão bastante característico (Figura 2). Cada folha apresenta uma veia central serrilhada que se estende até à ponta das mesmas. As diferentes variedades da planta apresentam ligeiras variações deste padrão (Solymosi & Köfalvi, 2014).



Figura 2: Diferença entre as folhas de diferentes variedades de canábis (da esquerda para a direita: *Indica*; *Sativa*; *Ruderalis*). Retirado de: (Adhikary et al., 2021)

Estas variedades podem ser puras ou híbridas, desenvolvidas de modo a destacar determinadas características específicas, possibilitando a sua diferenciação para fins de comercialização ou aumentando a sua eficácia terapêutica.

É comum que as variedades híbridas apresentem proporções variadas dos três tipos de puras: *indica*, *sativa* e *ruderalis*, o que permite que apresentem características destes tipos (Backer et al., 2020).

Normalmente os estames e os pistilos ocorrem em plantas separadas. No entanto verifica-se que algumas plantas suportam tanto flores masculinas como femininas.

A polinização das cepas é realizada pelo vento (Wizenberg et al., 2022).

4. Consumo de canábis ao longo da História

Ao longo da história, o consumo de canábis foi apresentando variações significativas tanto para uso recreativo quanto medicinal. É bastante interessante quando analisamos estas variações tendo em conta o contexto social, político e económico associado ao consumo desta substância, assim como a evolução das mentalidades ao longo dos anos no que diz respeito a este assunto.

Estima-se que a canábis tenha crescido originalmente há cerca de 12000 anos, perto das montanhas de Altai, na Ásia Central, e que desde então sementes de canábis acompanharam a migração dos povos nómadas. As civilizações antigas utilizavam-na como fonte de alimento e de fibras têxteis e as suas aplicações terapêuticas têm sido desenvolvidas ao longo dos séculos (Charitos et al., 2020).

Existem registos do uso medicinal da canábis anteriores à Era Comum na China, Egito e Grécia (Heródoto), e mais tarde no Império Romano. A introdução da canábis na Europa, deveu-se ao contacto de orientalistas e médicos com culturas muçulmanas e indianas (Crocq, 2020).

O principal fitocanabinoide psicoativo, o tetrahydrocannabinol (THC), foi descoberto por Mechoulam e Gaoni em 1964, o que abriu portas para muitos dos desenvolvimentos subsequentes no campo da investigação do sistema endocanabinoide (SECB).

4.1. Uso recreativo:

Acredita-se que a canábis tenha sido utilizada por diversas culturas antigas para fins recreativos. Ela era frequentemente consumida na forma de comestíveis, infusões ou pela inalação de fumo sendo apreciada pelas suas propriedades psicoativas (Karki & Rangaswamy, 2023).

Foi especialmente no século XIX que a canábis começou a ganhar popularidade nos países ocidentais, como substância recreativa. Mais tarde, a sua associação com movimentos associados à cultura musical, com destaque na década de 70, contribuiu para a sua crescente popularidade entre os jovens e artistas. No entanto, vários países começaram a implementar leis que proibiam ou restringiam o seu uso recreativo no início do século XX.

A partir das últimas décadas do século XX, a abordagem de proibição total da canábis começou a ser questionada. Países como os Países Baixos e alguns estados dos EUA, como o Colorado e Washington, adotaram políticas de tolerância ou legalização parcial, permitindo o consumo recreativo da planta sob certas condições (Crocq, 2020).

À medida que as restrições legais foram sendo levantadas, os consumidores recreativos ganharam a liberdade de explorar as propriedades psicoativas e medicinais da planta de uma maneira mais aberta e diversificada. Os estabelecimentos especializados, conhecidos como "dispensários", multiplicaram-se, oferecendo uma ampla gama de produtos e formas de consumo.

A canábis tornou-se então um símbolo de estilo de vida para muitos, rompendo com os estigmas negativos do passado. A planta passou a ser associada não apenas a um mero uso recreativo, mas também a uma experiência sensorial, relaxante e socialmente compartilhada. Festivais e eventos dedicados à cultura da canábis surgiram em todo o mundo, proporcionando um espaço para a celebração e a troca de conhecimentos entre os entusiastas.

Além disso, testemunhamos uma explosão na indústria dos canabinoides, com a criação de novos produtos, como comestíveis, concentrados e vaporizadores, que oferecem diferentes formas de desfrutar dos efeitos da canábis. Verificou-se uma grande evolução no desenvolvimento de cepas e híbridos, permitindo uma variedade sem

precedentes de opções para os consumidores escolherem (Meehan-Atrash & Rahman, 2021).

Nas últimas décadas, verificou-se um aumento significativo na legalização da canábis para uso recreativo. Países como o Canadá e alguns estados dos EUA, como a Califórnia e Oregon, legalizaram completamente o consumo recreativo da canábis, permitindo a venda e o uso de forma regulamentada (Whiting et al., 2015).

4.2. Uso medicinal:

A canábis tem uma longa história de uso medicinal em várias culturas antigas. Desde a China antiga até o Egito e Índia, ela era usada para tratar uma variedade de condições, como dores, inflamações e convulsões (Karki & Rangaswamy, 2023).

A China possui alguns dos registros mais antigos que referenciam aplicações medicinais da canábis. A descoberta de potenciais curativos da planta é atribuída a Shén Nóng em 2000 a.C.

O papiro Ebers, escrito no Egito por volta de 1500 a.C. faz referência à aplicação tópica de canábis com objetivo de atuar na inflamação.

A primeira Era Dourada da canábis medicinal no ocidente remota aos finais do século XIX e inícios do século XX. A própria rainha Victoria do Reino Unido utilizava canábis para o alívio de dores menstruais intensas e a Imperatriz Elisabeth (Sissi) da Áustria consumia a substância para aliviar a tosse e possivelmente também para estimular o apetite. Esta era geralmente bastante cautelosa em relação à toma de medicação e apreciava a canábis por ser um remédio natural (Crocq, 2020).

A canábis acabou por ser substituída pelo desenvolvimento de outros medicamentos com propriedades sedativas e analgésicas, para diversas indicações terapêuticas.

Ao longo do século XX, uma série de obstáculos restringiu o uso de canábis, particularmente nos Estados Unidos, onde, em 1937, foi aplicada a Lei de Impostos sobre a canábis; procedeu-se à retirada da canábis da farmacopeia alguns anos depois; e a convenção única sobre estupefacientes das Nações Unidas de 1961, colocou a canábis sob um regime de controle bastante restrito.

Em 1971, a canábis foi declarada como “Schedule 1 drug” nos EUA, o que significa que foi definida como uma substância sem uso médico aceitável e com um elevado potencial de causar dependência, colocando um travão na investigação dos seus efeitos.

Chegou-se então ao fim da era de ouro da canábis (Martins et al., 2022).

Com o surgimento de regulamentações e leis de controle de drogas no século XX, muitos países proibiram o uso da canábis, incluindo o seu uso medicinal. Este ato levou a que o acesso e investigação científica relativa aos seus benefícios terapêuticos fossem limitados.

Nas últimas décadas, verificou-se um interesse renovado nas propriedades medicinais da canábis. Estudos começaram a ter como foco, o conhecimento dos seus compostos ativos, os canabinoides, e os seus efeitos no tratamento de várias condições, como epilepsia, dor crónica, esclerose múltipla, cancro e distúrbios do sono, entre outros (Legare et al., 2022).

Em resposta a essas descobertas científicas e à pressão da opinião pública, muitos países têm revisto as suas políticas em relação à canábis medicinal. Muitos estados dos EUA, bem como países, tais o como Canadá, Alemanha, Israel e Austrália, legalizaram o uso medicinal da canábis sob certas condições e estabeleceram sistemas de regulamentação para garantir a qualidade e segurança dos produtos (Hasan, 2023).

5. Dados de consumo

5.1. Dados de consumo mundiais

O Relatório Mundial sobre Drogas (“World Drug Report”) é uma publicação anual emitida pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) que fornece uma visão abrangente das tendências globais em relação ao uso e tráfico de drogas, como é o caso da canábis, destacando os desafios e oportunidades associados ao uso e regulamentação desta substância, bem como a importância de pesquisas contínuas para compreender melhor os impactos na saúde e na sociedade. O futuro da canábis como uma substância controlada ou legalizada continuará a ser um tópico de debate e desenvolvimento de políticas em muitos países.

O Relatório Mundial sobre Drogas destaca alguns pontos-chave relacionados à canábis, tais como a prevalência de consumo, variando de acordo com o país e região; a questão da legalização e regulamentação que tem apresentado um grande crescimento nos últimos anos, motivado por argumentos que incluem a redução do mercado negro, o potencial de arrecadação de impostos e a melhoria do acesso para fins medicinais; os impactos da canábis na saúde; o tráfico ilícito que representa um desafio para as autoridades de aplicação da lei e a evolução das políticas. O relatório serve como um recurso importante para entender as tendências e os desafios associados ao uso da canábis a nível global (UNODC, 2023).

Tabela 1: Prevalência mundial do consumo de canábis na população entre os 15 e os 64 anos em 2021 (ANNEX OF THE WORLD DRUG REPORT 2023) Sources: United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources

| Region or subregion | Cannabis | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|--------------|--------------|
| | Number (thousands) | | | Prevalence (percentage) | | |
| | Best estimate | Lower | Upper | Best estimate | Lower | Upper |
| Africa | 53 600 | 32 770 | 72 180 | 6,85 | 4,19 | 9,22 |
| East Africa | - | - | - | - | - | - |
| North Africa | 10 410 | 9 680 | 12 370 | 6,57 | 6,11 | 7,80 |
| Southern Africa | - | - | - | - | - | - |
| West and Central Africa | 29 710 | 15 980 | 33 090 | 9,68 | 5,21 | 10,78 |
| Americas | 70 460 | 68 340 | 74 130 | 10,26 | 9,95 | 10,79 |
| Caribbean | 1 680 | 1 010 | 3 670 | 5,73 | 3,46 | 12,56 |
| Central America | 1 030 | 350 | 1 810 | 3,12 | 1,07 | 5,50 |
| North America | 57 170 | 56 660 | 57 670 | 17,36 | 17,21 | 17,51 |
| South America | 10 590 | 10 320 | 10 980 | 3,58 | 3,49 | 3,72 |
| Asia | 62 000 | 25 300 | 95 240 | 2,00 | 0,82 | 3,08 |
| Central Asia and Transcaucasia | 1 530 | 450 | 2 530 | 2,57 | 0,76 | 4,25 |
| East and South-East Asia | 19 270 | 8 940 | 23 740 | 1,21 | 0,56 | 1,49 |
| South-West Asia/Near and Middle East | 10 310 | 7 540 | 12 310 | 3,05 | 2,23 | 3,64 |
| South Asia | 30 890 | 8 360 | 56 660 | 2,81 | 0,76 | 5,15 |
| Europe | 29 470 | 28 120 | 31 170 | 5,44 | 5,19 | 5,75 |
| Eastern and South-Eastern Europe | 4 610 | 3 320 | 6 250 | 2,06 | 1,48 | 2,80 |
| Western and Central Europe | 24 860 | 24 800 | 24 920 | 7,81 | 7,79 | 7,83 |
| Oceania | 3 450 | 3 380 | 3 590 | 12,08 | 11,84 | 12,55 |
| Australia and New Zealand | 2 470 | 2 470 | 2 470 | 12,21 | 12,21 | 12,21 |
| Melanesia | - | - | - | - | - | - |
| Micronesia | - | - | - | - | - | - |
| Polynesia | - | - | - | - | - | - |
| GLOBAL ESTIMATE | 218 990 | 157 910 | 276 320 | 4,27 | 3,08 | 5,38 |

Os dados disponíveis no relatório mundial sobre drogas, relativos à prevalência mundial do consumo de canábis na população adulta (15-64 anos) em 2021 nas diferentes regiões do mundo (Tabela 1), demonstram que cerca de 219 milhões de pessoas teriam consumido a substância no mundo neste ano, com uma prevalência mundial de aproximadamente 4,27%.

Focando a análise na prevalência do consumo e não no número de consumidores, podemos fazer uma melhor comparação entre as diferentes regiões do mundo, visto que teremos em conta o número de habitantes de cada zona. A prevalência mais elevada é na Oceania (12,08%), seguindo-se o continente americano (10,26%), África (6,85%), Europa (5,44%), e por fim a Ásia com uma prevalência de apenas 2%.

Tabela 2: Prevalência mundial do consumo de canábis na população entre os 15 e 16 anos em 2018 (ANNEX OF THE WORLD DRUG REPORT 2023) Sources: United Nations Office on Drugs and Crime estimates based on annual report questionnaire data and other official sources.

| Region or subregion | Cannabis | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|
| | Number (thousands) | | | Prevalence (percentage) | | |
| | Best estimate | Lower | Upper | Best estimate | Lower | Upper |
| Africa | 3 564 | 1 958 | 8 336 | 6,4 | 3,5 | 14,9 |
| East Africa | 954 | 342 | 1 568 | 6,0 | 2,2 | 9,9 |
| North Africa | 214 | 206 | 292 | 2,6 | 2,5 | 3,5 |
| Southern Africa | 1 020 | 810 | 1 466 | 13,8 | 10,9 | 19,8 |
| West and Central Africa | 1 376 | 600 | 5 012 | 5,6 | 2,5 | 20,6 |
| Americas | 3740 | 3674 | 3 760 | 12,1 | 11,9 | 12,2 |
| Caribbean | 76 | 68 | 82 | 5,4 | 4,8 | 5,8 |
| Central America | 108 | 106 | 114 | 5,4 | 5,3 | 5,7 |
| North America | 2 650 | 2 650 | 2 652 | 19,4 | 19,4 | 19,4 |
| South America | 906 | 850 | 914 | 6,6 | 6,2 | 6,7 |
| Asia | 1902 | 958 | 8 150 | 1,4 | 0,7 | 5,8 |
| Central Asia and Transcaucasia | 60 | 20 | 146 | 2,4 | 0,8 | 5,8 |
| East and South-East Asia | 536 | 276 | 1 948 | 0,9 | 0,5 | 3,3 |
| South-West Asia/Near and Middle East | - | - | - | - | - | - |
| South Asia | 988 | 500 | 4 586 | 1,7 | 0,8 | 7,8 |
| Europe | 2 226 | 2 168 | 2 230 | 11,7 | 11,4 | 11,7 |
| Eastern and South-Eastern Europe | 494 | 492 | 494 | 6,5 | 6,5 | 6,5 |
| Western and Central Europe | 1 734 | 1 676 | 1 736 | 15,2 | 14,7 | 15,2 |
| Oceania | 214 | 168 | 296 | 17,8 | 14,1 | 24,7 |
| Australia and New Zealand | 148 | 148 | 118 | 20,9 | 20,8 | 16,5 |
| Melanesia | - | - | - | - | - | - |
| Micronesia | 4 | 2 | 6 | 22,6 | 12,0 | 33,9 |
| Polynesia | 6 | 4 | 6 | 21,5 | 14,5 | 26,5 |
| GLOBAL ESTIMATE | 11640 | 8926 | 22774 | 4,7 | 3,6 | 9,2 |

O anexo do relatório mundial sobre drogas de 2023, mostra-nos também a prevalência mundial do consumo de canábis, em específico, na população entre os 15 e 16 anos em 2018 (Tabela 2).

No que diz respeito aos valores de prevalência nas diferentes regiões do mundo, verifica-se que no referido ano, o consumo de canábis em população entre os 15 e 16 anos foi superior na Oceania, com uma prevalência média de 17,8%, seguido das Américas (12,1%), a Europa (11,7%), a África (6,4%) e por fim a Ásia com uma prevalência média de apenas 1,4%.

O relatório demonstrou também que cerca de 269 milhões de pessoas usaram drogas no mundo em 2018 (valores 30% superiores a 2019), das quais, mais de 35 milhões sofreram de transtornos associados, sendo os opioides os principais causadores de transtornos. (UNODC, 2023). Inclusive, estão a ser realizados estudos que demonstram que o uso de canábis parece estar associado à redução do desejo por opioides para pessoas que os usam sem receita médica, sugerindo que a expansão do acesso à canábis legal pode fornecer um substituto mais seguro a um maior número de pessoas.

5.2. Dados Europeus

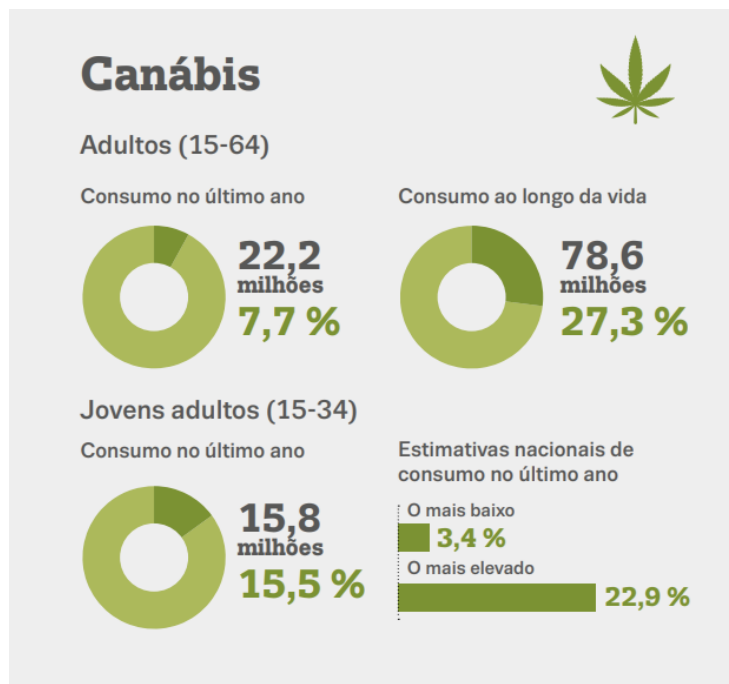


Figura 3: Estimativas do consumo de canábis na União Europeia (Observatório Europeu da droga e dependência - Relatório Europeu sobre drogas de 2022)

Analisando os dados disponíveis no relatório europeu sobre drogas de 2022 do Observatório Europeu da Droga e Dependência relativos às estimativas do consumo de canábis na União Europeia no ano referido (Figura 3), verificamos que no ano anterior, cerca de 22,2 milhões de adultos (15-64 anos) consumiram canábis, pelo que 78,6 milhões terão consumido no decorrer da sua vida.

Já relativamente aos jovens adultos (15-34 anos) 15,8 milhões consumiram no último ano, o que nos mostra que cerca de dois terços da população adulta que consumiu canábis no último ano se encontra nesta faixa etária (EMCDDA, 2023).

6. Farmacologia dos Canabinoides

6.1. Sistema endocanabinoide (SECB)

Para entendermos os mecanismos de ação e efeitos farmacológicos dos canabinoides no nosso organismo, é fundamental conhecer o que é e como funciona o sistema endocanabinoide (SECB).

O sistema endocanabinoide é um complexo sistema de sinalização presente no organismo humano e noutros mamíferos. É responsável por regular e equilibrar os restantes sistemas dos vertebrados e desempenha um papel importante na regulação de várias funções fisiológicas, como o humor, o apetite, a dor, o sono, o sistema imunológico e a memória.

É composto por três componentes principais: os endocanabinoides, os recetores canabinoides e as enzimas metabólicas. Os endocanabinoides são neurotransmissores produzidos pelo organismo que se ligam aos recetores canabinoides para transmitir sinais e modular a atividade celular. Estes compostos são baseados em lípidos. Os dois principais endocanabinoides conhecidos são a anandamida (Figura 4) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Figura 5) (Lu & Mackie, 2021).

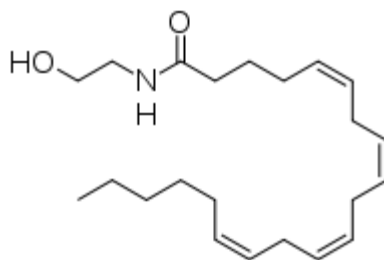


Figura 4: Fórmula estrutural da anandamida

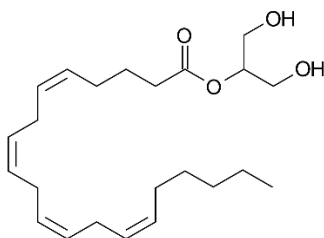


Figura 5: Fórmula estrutural do 2-araquidonilglicerol (2-AG)

Os recetores canabinoides são uma classe de recetores acoplados à proteína G.

Existem dois tipos principais de recetores canabinoides: os recetores CB1 e os recetores CB2. Os recetores CB1 são principalmente encontrados no sistema nervoso central. Não se encontram distribuídos de forma homogênea no cérebro, pelo que as zonas em que se encontram em maior concentração são o hipocampo, hipotálamo, áreas de associação do córtex cerebral, vias dopaminérgicas e na substância negra. Também são expressos em tecidos periféricos, como células endoteliais, nervos periféricos e adipócitos. Estão envolvidos na regulação do humor, da memória, da dor e do apetite.

Já os recetores CB2 estão principalmente presentes no sistema imunológico, podendo ser encontrados no baço, nas amígdalas, na medula óssea e em leucócitos, assim como terminais nervosos periféricos e estão associados à modulação da resposta inflamatória (Gado et al., 2017).

As enzimas metabólicas são responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides. A FAAH (hidrólase de amidas de ácidos gordos) e a MAGL (monoacilglicerol lipase) são duas das enzimas mais estudadas.

O sistema endocanabinoide desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio e homeostase no organismo (Figura 6). Ele atua como um sistema de feedback,

ajustando a atividade celular de acordo com as necessidades do organismo. Por exemplo, quando há um estímulo doloroso, este sistema pode ser ativado para modular a sensação de dor.

Está também envolvido em diversas condições e patologias, como a dor crônica, distúrbios do humor (como a depressão e a ansiedade), doenças neurodegenerativas (como a doença de Parkinson e a esclerose múltipla) e distúrbios alimentares (H. Lowe et al., 2021).

Os canabinoides exógenos, como os fitocannabinoides e os canabinoides sintéticos, também podem interagir com o sistema endocanabinoide, uma vez que os seus compostos ativos, se ligam aos recetores canabinoides, o que explica os efeitos psicoativos e medicinais associados ao uso da canábis. Deste modo, a sua disfunção ou desregulação pode estar associada a uma série de doenças e condições, pelo que o uso destas substâncias para certas patologias tem apresentado um interesse acrescido (Di Marzo & Piscitelli, 2015).

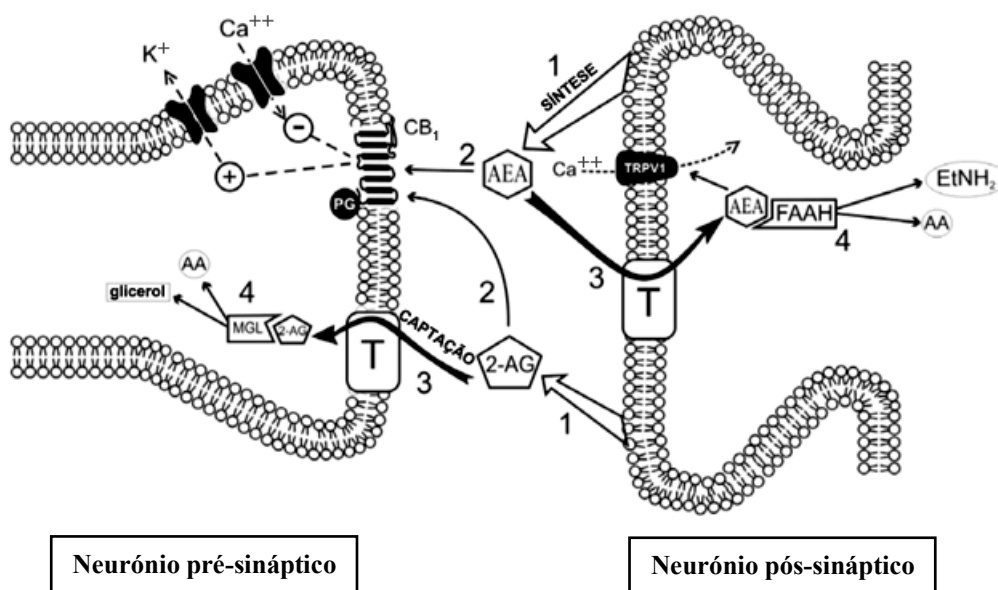


Figura 6: Representação esquemática da ação endocanabinoide. Os endocannabinoides são sintetizados e libertados pela membrana dos neurónios pós-sinápticos após o influxo de cálcio (1). Ativam os recetores pré-sinápticos CB1 e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica por captção pós e pré-sinapse respetivamente (3). Dentro dos neurónios a anandamida acopla-se ao TRPV1 e passa por hidrólise pela FAAH, enquanto que a 2-AG é hidrolisada pela MAGL (4)

Retirado de: (Fabrício Moreira et al., 2010)

6.1.1. Tetrahydrocannabinol (THC)

O tetrahydrocannabinol (THC) é um dos principais responsáveis pelos efeitos psicoativos associados ao consumo de canábis. Pode ser obtido diretamente a partir da planta ou por síntese em laboratório.

Devido ao facto de ser o único canabinoide natural com propriedades psicoativas e alucinogénicas, pensa-se que seja responsável por causar dependência nos consumidores.

Do ponto de vista químico, o THC é uma molécula orgânica complexa que possui a fórmula $C_{21}H_{30}O_2$. Apresenta como grupos funcionais um éter, um fenol ligado a uma cadeia alifática de 5 carbonos. Esta estrutura leva a que a molécula apresente um carácter apolar, possuindo uma solubilidade maior em lípidos.

A estrutura exata do THC (Figura 7) foi descoberta em 1964 por Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni, investigadores israelitas pioneiros no estudo dos canabinoides, que conseguiram isolar o THC realizando sucessivas cromatografias após realizarem extração com éter de petróleo a partir do haxixe (Poyatos et al., 2020).

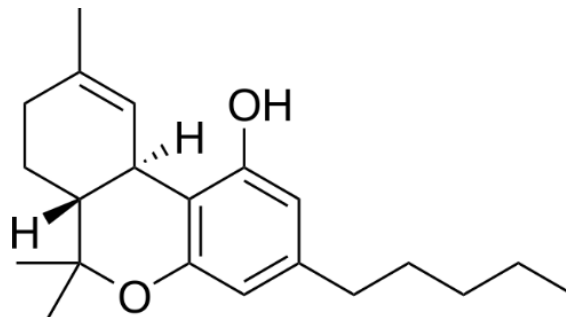


Figura 7: Fórmula estrutural do Tetrahydrocannabinol (THC)

O THC é produzido nas glândulas de resina da planta de canábis, principalmente nas flores e nas folhas. Essas glândulas são chamadas de tricomas glandulares e contêm altas concentrações de THC. O processo de produção desta substância ocorre através da biossíntese de um precursor, o ácido canabigerólico, que é convertido em THC através de processos de descarboxilação, geralmente desencadeados pelo calor (Figura 8).

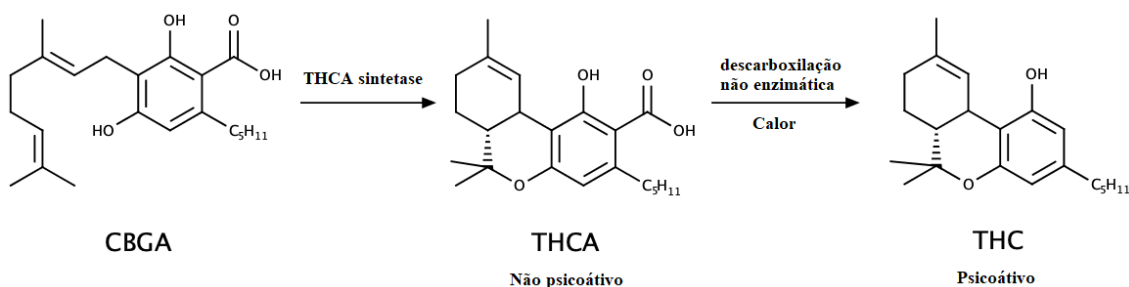


Figura 8: Reação de formação do THC a partir do ácido canabigerólico

Uma das características do THC é ser agonista dos recetores canabinoides, especialmente os recetores CB1, que estão presentes em grande quantidade no sistema nervoso central. Essa interação é responsável pela alteração da transmissão da mensagem nervosa, originando os efeitos psicoativos associados ao consumo de cânabis. Quando o THC se liga aos recetores CB1, ele altera a atividade dos neurónios, resultando numa ampla gama de efeitos no cérebro, como alterações de humor, euforia, relaxamento e aumento da sensação de prazer.

O THC apresenta uma biodisponibilidade superior se for inalado ao invés de ser administrado oralmente, devido ao efeito de primeira passagem e absorção lenta no intestino. No entanto, o efeito após administração oral, teria uma maior duração. Ao ser absorvido por inalação atravessa os alvéolos pulmonares e entra na circulação atingindo o cérebro em minutos.

Além de seu potencial psicoativo, o THC também tem demonstrado possuir propriedades medicinais. Estudos têm sugerido que o THC pode ser eficaz no alívio de sintomas em condições como dor crónica, náuseas e vômitos causados pela quimioterapia, espasticidade muscular em pacientes com esclerose múltipla, entre outros. No entanto, o seu uso medicinal ainda é objeto de investigação e regulamentação em vários países (Poyatos et al., 2020).

É importante realçar que o THC pode ter efeitos diferentes em indivíduos diferentes, dependendo de fatores como dose, via de administração e suscetibilidade pessoal. Além disso, o seu uso recreativo pode ter implicações legais em muitos países.

6.1.2. Canabidiol (CBD)

O canabidiol (CBD) é outro composto químico encontrado na planta de canábis, que tem despertado um interesse significativo devido às suas potenciais propriedades terapêuticas. Quando se trata da química do CBD, há diversos aspectos importantes a serem considerados.

Tal como se verifica no THC, o CBD também pertence à classe dos canabinoides, pelo que deste modo interage com o sistema endocanabinoide do nosso organismo, crucial na regulação de uma série de funções fisiológicas (Legare et al., 2022).

O CBD é um isómero estrutural do THC, tendo a mesma fórmula química ($C_{21}H_{30}O_2$), mas uma estrutura diferente, fundamental para a sua atividade farmacológica distinta (Figura 9).

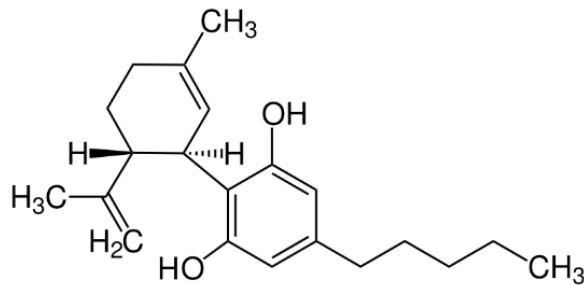


Figura 9: Fórmula estrutural do Canabidiol (CBD)

Uma das propriedades mais notáveis do CBD é a sua falta de efeitos psicoativos significativos. Ao contrário do THC, o principal composto psicoativo da canábis, o CBD não produz os mesmos efeitos de euforia ou alteração da consciência. Isto deve-se à diferença na interação destes compostos com os recetores canabinoides no cérebro.

Ao nível molecular, o CBD atua como um modulador alostérico negativo dos recetores canabinoides CB1 e CB2. Isso significa que ele não se liga diretamente a esses recetores, mas regula indiretamente a sua atividade, reduzindo a ligação de outros compostos e diminuindo os efeitos psicoativos do THC.

Além disso, o CBD também interage com uma ampla variedade de outros sistemas de sinalização do corpo, como os recetores de serotonina e vaniloides, entre outros. Essas interações contribuem para os efeitos potenciais do CBD no alívio da dor, redução da

inflamação, melhoria do humor e qualidade do sono, além de propriedades antioxidantes e neuroprotetoras (Brunetti et al., 2020).

Embora muitos estudos ainda sejam necessários para compreender completamente os mecanismos de ação do CBD e seu potencial terapêutico, a pesquisa efetuada até ao presente momento tem demonstrado resultados promissores. O CBD é usado para tratar uma variedade de condições, incluindo epilepsia, ansiedade, doenças inflamatórias, distúrbios do sono e até mesmo como coadjuvante no tratamento do cancro.

O canabidiol parece apresentar um grau de segurança superior ao THC, de acordo com o referido em vários estudos. A revisão de diversos estudos sobre a segurança e eficácia do CBD não identificou efeitos adversos significativos num largo espectro de doses, incluindo regimes de dose aguda e crónica, com diferentes formas de administração, no entanto o seu uso não é livre de riscos, e potenciais interações medicamentosas devem ser levadas em consideração pelos médicos antes de recomendar CBD para uso off-label (Huestis et al., 2019).

6.1.3. THC vs. CBD

Embora o THC e o CBD compartilhem uma origem comum, estes dois compostos têm características e efeitos bastante distintos.

O THC é conhecido pelos seus efeitos psicoativos produzindo uma sensação de euforia, relaxamento, aumento do apetite e, às vezes, alterações sensoriais. Esses efeitos podem ser desejáveis para alguns, mas podem causar desconforto ou ansiedade em outros.

Por outro lado, o CBD não causa euforia e não afeta a função cognitiva ou mental. Em vez disso, ele apresenta efeitos calmantes no sistema nervoso central e é frequentemente utilizado para o alívio de dores crónicas, inflamação, ansiedade e até mesmo epilepsia.

Devido ao seu potencial psicoativo, o THC está sujeito a regulamentações mais rígidas em muitos países. Em algumas regiões, a canábis com alto teor de THC é considerada ilegal, enquanto em outras existem restrições quanto à sua posse, venda e uso. Por outro lado, o CBD, especialmente quando derivado de cânhamo industrial com

baixo teor de THC, geralmente é legal em muitos países, desde que esteja dentro dos limites estabelecidos pelas autoridades.

Como resultado, diversas pessoas, nomeadamente os adolescentes, têm uma falsa percepção, consumindo CBD com a ideia de que é seguro fazê-lo, e apesar de existir uma extensa literatura que avalia alguns efeitos nocivos do THC tanto em adultos como em adolescentes, pouco se sabe sobre os efeitos a longo prazo da exposição ao CBD, especialmente na adolescência (Pintori et al., 2023).

Além do THC e CBD, existem outros canabinoides que também desempenham papéis importantes. Por exemplo, o canabinol (CBN) (Figura 10) é um produto da degradação do THC e tem demonstrado propriedades sedativas e analgésicas. O canabigerol (CBG) (Figura 11) é outro canabinoide que tem despertado interesse, pois possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras.

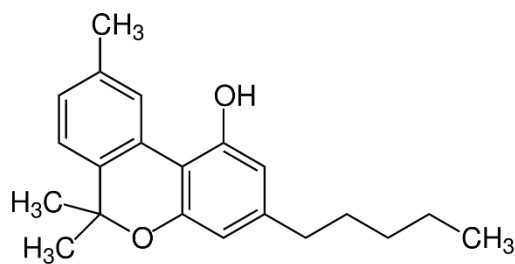


Figura 10: Fórmula estrutural do Canabinol (CBN)

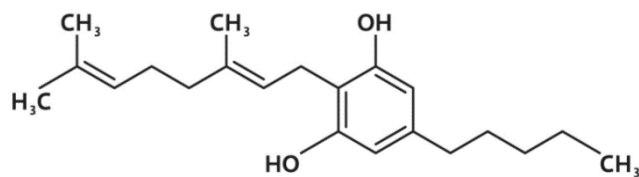


Figura 11: Fórmula estrutural do Canabigerol (CBG)

A planta da canábis também contém terpenos, hidrocarbonetos aromáticos e muitas vezes são responsáveis pelo aroma característico associado à planta.

O terpeno mais abundante na canábis é o mirceno (Figura 12), embora existam muitos outros terpenos presentes e o seu perfil pode variar em diferentes plantas.

Acredita-se que os terpenos presentes na canábis modulam respostas fisiológicas a patologias, alterando a eficácia dos canabinoides no chamado “efeito entourage”. O mirceno pode reduzir a nocicepção produzida por estímulos térmicos e mecânicos nocivos, bem como reduzir a inflamação aguda (McDougall & McKenna, 2022).

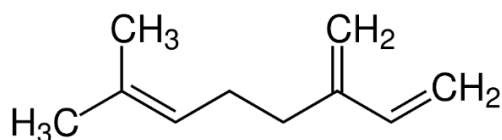


Figura 12: Fórmula estrutural do Mirceno

7. A canábis na medicina

Durante séculos, a canábis foi utilizada com diversos propósitos, dos quais um grande foco foi a sua utilização para fins medicinais, geralmente ignorando qualquer processo de aprovação formal. No entanto, durante a última década, tem sido possível verificar um aumento do interesse pela canábis na medicina, e vários países, desenvolveram a sua própria legislação relativa a medicamentos derivados desta substância, contendo uma série de critérios rigorosos, de modo a garantir qualidade e segurança para os doentes.

Por conta disso, o interesse pela investigação é cada vez maior e a evidência sobre os seus efeitos terapêuticos é necessária.

7.1. Efeito terapêutico da canábis nos diferentes tipos de dor

No que diz respeito à dor ainda é cedo para se poder recomendar produtos à base de canábis com segurança. Apesar destes produtos aparentarem ser seguros, o seu consumo leva à apresentação de efeitos adversos ligeiros, tais como sonolência, sedação, amnésia, alterações do estado de humor como euforia, hiperidrose, paranoia e confusão, nomeadamente por conta do THC presente.

A partir da análise de diversos estudos, a canábis aparenta ser útil no alívio da dor aguda e crónica, porém, recentemente, esses resultados foram contestados. Dentro dos

diferentes tipos de dor crónica, existe uma evidência fraca para dor neuropática, reumática e dor de cabeça, evidência modesta para dor relacionada com a esclerose múltipla e como terapia adjuvante na dor em doentes oncológicos (Pantoja-Ruiz et al., 2022).

Desta forma ainda há uma grande necessidade de reunir evidência de modo a poder recomendar o uso de produtos à base de canábis para o alívio dos diferentes tipos de dor tendo em conta os possíveis efeitos adversos associados ao seu consumo, sendo feita uma análise dos benefícios e dos riscos do mesmo. Estes estudos também têm como objetivo compreender, quais as vias de administração ideais e dosagens mais eficazes.

7.1.1. Dor aguda

Vários estudos realizados com o intuito de avaliar propriedades analgésicas dos derivados da canábis, geralmente demonstram que estes possuem uma eficácia superior ao placebo, mas aparentam ter uma eficácia bastante comparável a outros medicamentos analgésicos disponíveis no mercado, sendo por vezes até menos eficazes que estes.

É o caso de um estudo que demonstra que THC intravenoso, foi mais eficaz que o placebo, mas menos eficaz que o diazepam no controlo da dor durante a extração dentária. No entanto este estudo demonstrou que altas doses de THC apresentavam efeito analgésico superior ao diazepam, um resultado bastante curioso, visto que o diazepam intravenoso é bastante utilizado para sedação em extrações dentárias (Raft et al., 1977).

Estudos mais recentes parecem contrariar esta evidência. Em 2020, a evidência reunida até à data parecia apontar para o facto da canábis vaporizada não apresentar qualquer efeito benéfico comparativamente ao placebo no que diz respeito ao controlo da dor causada por anemia falciforme.

Não há dúvida que a realização destes estudos veio reforçar a importância de compreender quais as vias de administração mais eficazes e adequadas a cada situação.

Uma meta-análise recente que comparou canábis com outros analgésicos, não encontrou qualquer benefício no uso de canábis face a analgésicos comumente utilizados (Johal et al., 2020).

7.1.2. Dor crónica

Existem diversas causas que levam ao aparecimento de dor crónica, estimando-se que uma em cada cinco pessoas experiencie este tipo de dor em algum momento das suas vidas.

No que diz respeito à avaliação dos benefícios do uso de canábis no controlo da dor crónica, existe uma necessidade acrescida na recolha de evidência, uma vez que esta deve ser analisada em separado para as diferentes patologias que podem levar ao desenvolvimento deste tipo de dor. As causas de dor crónica são bastante distintas, podendo incluir dor neuropática, cancro, diabetes neuropatia associada ao VIH e fibromialgia. É, portanto, necessário que a evidência seja analisada separadamente para estas e outras condições (Mücke et al., 2018).

7.1.3. Dor neuropática

A dor neuropática é consequência do dano direto do tecido neuronal. Causas mais comuns deste tipo de dor incluem neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dores fantasma, trauma, dano da coluna vertebral, neuralgia trigeminal e infeção por VIH. Em muitos casos, a causa da dor permanece desconhecida. Esta dor ocorre de forma espontânea, na ausência de um estímulo, ou pode ser provocada por um estímulo mecânico ou térmico (Petzke et al., 2022).

Os anti-inflamatórios não esteroides não têm grande eficácia no alívio deste tipo de dor, pelo que os pacientes necessitam de recorrer a opioides, antidepressivos e antiepiléticos.

Uma revisão da literatura, foi realizada com o objetivo de avaliar a efetividade da canábis no tratamento da dor neuropática. Esta já é usada há milénios para este efeito e existe uma grande necessidade de explorar novas opções de tratamento, com diferentes mecanismos de ação para o tratamento de condições com dor neuropática, dado que as atuais opções de tratamento farmacológico proporcionam benefícios substanciais apenas para algumas pessoas e muitas vezes os efeitos adversos superam os benefícios.

Esta revisão incluiu 16 estudos com durações de 2 a 26 semanas e um total de 1750 participantes, e foram comparados um spray bucal com uma combinação de THC e CBD;

um canabinoide sintético que imita o THC; canábis inalada e THC derivado de plantas contra placebo e um analgésico (dihidrocodeína).

Os autores concluíram que os potenciais benefícios dos medicamentos à base de canábis podem não compensar, tendo em conta os potenciais danos. Existiu de facto um alívio superior da dor nos pacientes que usaram produtos derivados de canábis, mas também houve um aumento de eventos adversos do sistema nervoso (Mücke et al., 2018).

Estes estudos e outros apresentam um cenário promissor, no entanto apresentam limitações e os resultados são inconsistentes. Posto isto, ainda não existe evidência com qualidade suficiente para sustentar a utilização do uso de canábis na dor neuropática.

7.1.4. Dor associada ao cancro

Cerca de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro todos os anos. O cancro é responsável pelo aparecimento de dor através de diferentes mecanismos. O próprio tumor causa dor, assim como a quimioterapia, efeitos adversos da medicação e dor pós-operatória. Existe uma sequência na utilização de analgésicos proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que define os anti-inflamatórios não esteroides e os opioides como o tratamento mais comum para pacientes com cancro, atingindo alívio considerável em 71% a 86% dos doentes (Yoon & Oh, 2018).

A dor tende a ser maior, quanto mais avançado é o estado do cancro e é o principal receio dos pacientes com esta doença, estando associada à diminuição da qualidade de vida, incapacidade de lidar com a doença, distúrbios do sono e sintomas emocionais como ansiedade e depressão.

Esta limitação causada pela dor em pacientes com cancro, leva a que seja de grande interesse o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, as quais incluem medicação derivada da canábis.

Uma revisão da literatura especializada, publicada entre 1975 e 2017 identificou cinco estudos clínicos que avaliaram o efeito do THC ou do CBD no controlo da dor oncológica, que foram revistos e resumidos. Cinco estudos que avaliaram cápsulas de óleo de THC, spray para a mucosa oral de THC:CBD ou sprays de THC encontraram algumas evidências de redução da dor oncológica associada a essas terapias.

Os efeitos adversos reportados, incluíram sonolência, confusão, náuseas, entre outros, e não foram experienciados por todos os pacientes, e apresentaram uma tendência a ser mais prevalentes, quanto maiores foram as doses usadas (Blake et al., 2017).

O estabelecimento da dose ideal forneceria um alívio considerável das dores, sem produzir efeitos adversos intoleráveis, mas este é um cenário especialmente difícil em doentes com cancro em estados avançados. Isto deve-se, por exemplo, ao facto de existir dificuldade em classificar se os sintomas reportados, se devem à medicação derivada da canábis ou ao próprio estado oncológico do mesmo. Para além disto, estes doentes normalmente tomam uma grande variedade de medicamentos.

Foram realizados outros estudos, que mostraram uma superioridade da eficácia da medicação derivada da canábis quando comparada com placebo, no entanto a meta-análise sugere que não existe evidência suficiente, para recomendar o uso destes produtos como tratamento único para o tratamento da dor associada ao cancro.

A investigação futura é bastante importante, uma vez que o sistema endocanabinoide parece desempenhar um papel crucial no tratamento da dor associada ao cancro.

A canábis tem também sido alvo de estudo no que diz respeito ao tratamento de outros sintomas associados ao cancro, tais como caquexia (perda de tecido ósseo e adiposo), náuseas e vómitos, no entanto este é também um tópico para o qual ainda há necessidade de reunir evidência.

7.1.5. Dor associada a esclerose múltipla

A esclerose múltipla é a doença neurológica número um entre jovens adultos. Trata-se de uma doença crónica que afeta o sistema nervoso central, comprometendo a comunicação entre o cérebro e o resto do corpo.

Caracteriza-se pela inflamação e destruição da mielina, que protege as fibras nervosas e facilita a transmissão dos impulsos elétricos. Isto pode resultar numa ampla gama de sintomas, como dor, espasmos musculares, dores de cabeça, fadiga, fraqueza muscular, problemas de coordenação, distúrbios visuais, problemas de cognição e depressão, entre outros.

A causa exata da esclerose múltipla ainda é desconhecida, mas acredita-se que seja uma combinação de fatores genéticos e ambientais que desencadeiam uma resposta autoimune no corpo. Embora não tenha cura, existem tratamentos disponíveis para ajudar a controlar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Kamińska et al., 2017).

A dor associada à esclerose múltipla afeta cerca de dois terços das pessoas com esta doença, podendo manifestar-se sob a forma de dor de cabeça, dor neuropática, nos braços e pernas, nas costas, como espasmos dolorosos ou como neuralgia trigeminal (Racke et al., 2022).

Foram realizados estudos com o intuito de medir a efetividade do uso de canabinoides na dor, focando outcomes secundários como é o caso do estudo CAMS que envolveu 630 pacientes com espasticidade muscular que receberam extrato de THC de canábis (Zajicek et al., 2005) e o ensaio MUSEC, cuja população em estudo incluiu pacientes com esclerose múltipla de 22 centros do Reino Unido sendo um estudo focado na rigidez muscular (Zajicek et al., 2012). Em ambos os estudos foram possíveis verificar que o uso de canabinoides foi benéfico quando comparado com o placebo.

Outros estudos mais recentes também demonstram uma melhoria na espasticidade a curto prazo em doentes com EM.

Atualmente contamos com um medicamento derivado da canábis em circulação no mercado português, o Sativex, destinado a melhorar os sintomas de espasticidade moderada a grave em doentes com esclerose múltipla.

7.1.6. Doenças reumáticas

As doenças reumáticas são uma importante causa de dor crónica, que tende a ser difícil de tratar com os analgésicos atuais. O tratamento da dor é parte fundamental do tratamento, uma vez que estas doenças não possuem cura.

Novas opções de tratamento são necessárias, pois o tratamento convencional (AINES, opioides e antidepressivos) é eficaz em apenas 10% a 25% dos casos.

Os endocannabinoides estão presentes no líquido sinovial das articulações das pessoas com artrite inflamatória (AI) e osteoartrite (OA), mas não em controlos normais,

sugerindo que a síntese de recetores acompanha a inflamação e lesão dos tecidos (Boehnke et al., 2022).

Foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de um medicamento derivado da canábis (Sativex) vs. placebo para dor em movimento, dor em repouso, rigidez matinal e qualidade do sono em pacientes com artrite reumatoide (AR). Neste estudo, o medicamento melhorou significativamente a dor durante o movimento, a dor em repouso e a qualidade do sono, porém, não apresentou efeito na rigidez matinal. Não se verificaram efeitos adversos (Fitzcharles & Häuser, 2016).

No entanto, revisões sistemáticas concluíram que não há evidências suficientes para recomendar qualquer preparação canabinoide para o tratamento da dor associada a doenças reumáticas, com base nas limitações dos estudos incluídos nas mesmas. O uso de canabinoides para a dor reumática ainda constitui uma utilização off-label.

7.1.7. Dor de cabeça

A dor de cabeça pode ter um grande impacto na qualidade de vida de quem sofre com este problema, sendo o tipo de dor mais comum as dores de tensão, seguidas de enxaquecas e dores de cabeça crónicas.

Menos de metade dos doentes alcançam o estado de remissão recorrendo aos tratamentos convencionais que incluem AINES nas crises ligeiras ou moderadas, como o ibuprofeno, o naproxeno, o diclofenac e o ácido acetilsalicílico. São também utilizados triptanos em caso de resposta fraca ou ausência de resposta e crises severas. (Journal of the Portuguese Society of Neurology, 2021)

Podem ser usados opioides, barbitúricos e combinações de analgésicos contendo qualquer um destes fármacos, no entanto estes não devem ser escolhidos como tratamentos de primeira linha, pois são menos eficazes e a sua administração frequente pode agravar a dor por uso excessivo de medicação.

O uso de canábis para o tratamento da dor de cabeça remonta aos tempos antigos, no entanto tem sido ignorado pela comunidade científica nas últimas décadas.

Ensaio clínicos que comparem a eficácia de derivados de canábis com placebo no tratamento da dor de cabeça são bastante escassos, sendo por isso necessário continuar a

investigação no sentido de avaliar os benefícios e os riscos desta prática (Poudel et al., 2021).

7.1.8. Uso de canabinoides para diminuir o consumo de opioides

Nos últimos anos, o uso elevado de opioides emergiu como um dos problemas de saúde pública mais graves e devastadores a nível mundial. Os opioides são uma classe de medicamentos que inclui substâncias como a morfina, a codeína, a oxicodona e a heroína, e são frequentemente usados por quem sofre de dor crónica, possuindo um alto potencial de criar dependência física e psicológica, levando muitos pacientes a continuarem a tomá-los mesmo após a cura da dor original. Isto pode resultar num ciclo vicioso de aumento da dose, aumento da tolerância e, até mesmo, a procura de outros opioides (Kaye et al., 2017).

Têm sido realizados estudos no sentido de avaliar como o consumo de canabinoides pode levar a uma diminuição do consumo de opioides, uma vez que existe uma sobreposição neuroquímica substancial entre os sistemas endógenos opioides e canabinoides. Tanto os recetores canabinoides (CB) quanto os recetores μ -opioides são recetores acoplados à proteína G, que vão influenciar a atividade da enzima adenilato ciclase, na ativação do canal de Ca^{2+} e na libertação de neurotransmissores. Existe também evidência de que o uso de canabinoides pode aumentar a libertação de opioides endógenos e vice-versa (Babalonis & Walsh, 2020).

A regulamentação da canábis medicinal foi associada a uma redução na mortalidade por overdose de opioides na Califórnia, Oregon e Washington.

Infelizmente, não há evidências fortes que possam apoiar uma recomendação sobre a atividade sinérgica entre canábis e opioides, apesar de alguns estudos sugerirem que essa interação pode ser de interesse clínico e farmacológico.

Posto isto os canabinoides apresentam um potencial promissor na redução do consumo de opioides, oferecendo uma abordagem alternativa no tratamento da dor crónica e na gestão do vício em opioides. No entanto, é fundamental que os profissionais de saúde e entidades legisladoras continuem a monitorar e a apoiar a investigação nessa área, garantindo que os pacientes tenham acesso a tratamentos seguros e eficazes para suas necessidades médicas.

7.2. Cancro

Para além da ação dos canabinoides no alívio da dor associada ao cancro, também têm sido amplamente investigados no que diz respeito às suas propriedades anticancerígenas.

Mangal et al. realizaram uma análise de artigos publicados em inglês, entre janeiro de 1970 e abril de 2021, nas bases de dados da literatura científica especializada.

Os resultados da maioria dos estudos, sugeriam uma eficácia dos canabinoides como agente único como em combinação com medicamentos antineoplásicos. Esses efeitos ocorreram através de vários recetores e ligandos e modulação de vias de sinalização envolvidas na patologia em questão.

No entanto, verificou-se que estes efeitos dependiam do tipo de cancro, da concentração e preparação do canabinoide e da abundância de alvos recetores, pelo que a realização de mais estudos é imprescindível, para determinar, entre outros aspetos, as dosagens e vias de administração mais eficazes e regimes sinérgicos eficazes (Mangal et al., 2021).

7.2.1. Náuseas e vômitos em doentes a realizar quimioterapia

As náuseas e vômitos, são dos principais efeitos que prejudicam a qualidade de vida em doentes que se encontram a realizar quimioterapia. Deste modo, as propriedades terapêuticas antieméticas dos canabinoides, também têm sido estudadas.

De um modo geral, a maioria dos, a maioria dos estudos demonstraram uma melhoria dos sintomas de náuseas e vômitos, com a adição de THC:CBD oral aos antieméticos tipicamente utilizados, no entanto, foram verificados efeitos adversos adicionais, como sedação, tontura ou desorientação. Contudo, estes efeitos adversos apenas se verificaram numa pequena percentagem da população alvo de estudo (31%), pelo que a maioria dos participantes preferiu THC:CBD ao placebo (83%) (Grimison et al., 2020).

Há, no entanto, que mencionar que estes estudos apresentam limitações metodológicas, tais como a baixa qualidade de evidência resultante das meta-análises para a maioria dos outcomes analisados nos ensaios, e referem que as suas conclusões poderão

sofrer alterações no futuro, por exemplo, com alterações nos regimes de quimioterapia, ou o desenvolvimento de novos medicamentos antieméticos (Smith et al., 2015).

7.3. Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica crónica que afeta cerca de 65 milhões de pessoas em todo o mundo, e em Portugal estima-se que afete cerca de quatro a sete mil pessoas. Caracteriza-se por episódios recorrentes de atividade cerebral anormal, que resultam em crises epiléticas. Essas crises podem variar em intensidade e duração e afetar as pessoas de maneiras diferentes.

Uma crise epilética é caracterizada por uma atividade elétrica anormal no cérebro, podendo resultar em sintomas que variam desde pequenos espasmos musculares até à perda de consciência e convulsões violentas. A frequência das crises pode variar de pessoa para pessoa, podendo ocorrer episódios esporádicos ou mesmo crises frequentes.

Vários fatores podem contribuir para a ocorrência de uma crise epilética, tais como lesões cerebrais traumáticas, infeções, tendência familiar, ou, em muitos casos, a causa pode permanecer desconhecida. É importante destacar que a epilepsia não é uma doença mental e não está relacionada a problemas emocionais ou psicológicos.

Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum entre a população muito nova e a população idosa. Apesar do tratamento permitir a muitos doentes viverem uma vida normal, para outros as convulsões não são controláveis, causando uma grande limitação dos mesmos e prejudicando bastante a sua qualidade de vida (Manford, 2017).

O tratamento tem como objetivo controlar a ocorrência das convulsões e não curar a patologia. O tratamento principal assenta na utilização de medicamentos antiepiléticos, e quando não apresenta eficácia são ponderadas alternativas como dietas específicas e a cirurgia para remoção de áreas do cérebro responsáveis pelas descargas elétricas.

Os medicamentos antiepiléticos apresentam efeitos adversos consideráveis, o que torna de grande interesse a investigação de outras alternativas terapêuticas. Entre estas alternativas, o uso de canabinoides tem despertado um interesse crescente, principalmente na população pediátrica, pelo que estão a ser realizados estudos para avaliar até que ponto os seus efeitos poderão ser benéficos nesta doença e se a sua utilização poderá apresentar

menos efeitos adversos ou de menor intensidade, podendo ser uma opção a considerar para melhorar a qualidade de vida dos doentes.

De acordo com estudos recentes em modelos animais, o CBD demonstrou ter efeitos anticonvulsivantes numa série de modelos diferentes. Já o THC foi visto como sendo pró e anticonvulsivante em modelos animais e os efeitos pró-convulsivantes foram transmitidos às gerações futuras.

Os efeitos adversos da exposição ao THC consistem uma preocupação a ter em conta, nomeadamente no que diz respeito ao consumo de canábis por adolescentes, devido à quantidade consumida de THC ser variável e fora do controlo dos mesmos, o que tem vindo a resultar em relações dose-resposta com resultados adversos.

A recente guideline do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) relativa a medicamentos à base de canábis não conseguiu proceder à recomendação deste tipo de medicamentos em epilepsias refratárias, reconhecendo que a evidência atual é limitada e de baixa qualidade, tornando difícil avaliar a eficácia desses medicamentos para pessoas com epilepsia (NICE, 2022).

Foi realizada revisão sistemática de estudos publicados até maio de 2019, que incluiu ensaios clínicos randomizados e estudos não randomizados envolvendo produtos à base de canábis administrados a crianças com epilepsia (Figura 13). Os outcomes estudados foram ausência de crises, frequência das crises, qualidade de vida, sono, surtos epiléticos, morte, efeitos adversos gastrointestinais e visitas aos serviços de urgências, sendo o objetivo desta revisão fornecer um resumo atualizado dos benefícios e malefícios dos produtos à base de canábis para a epilepsia em crianças (Elliott et al., 2020).

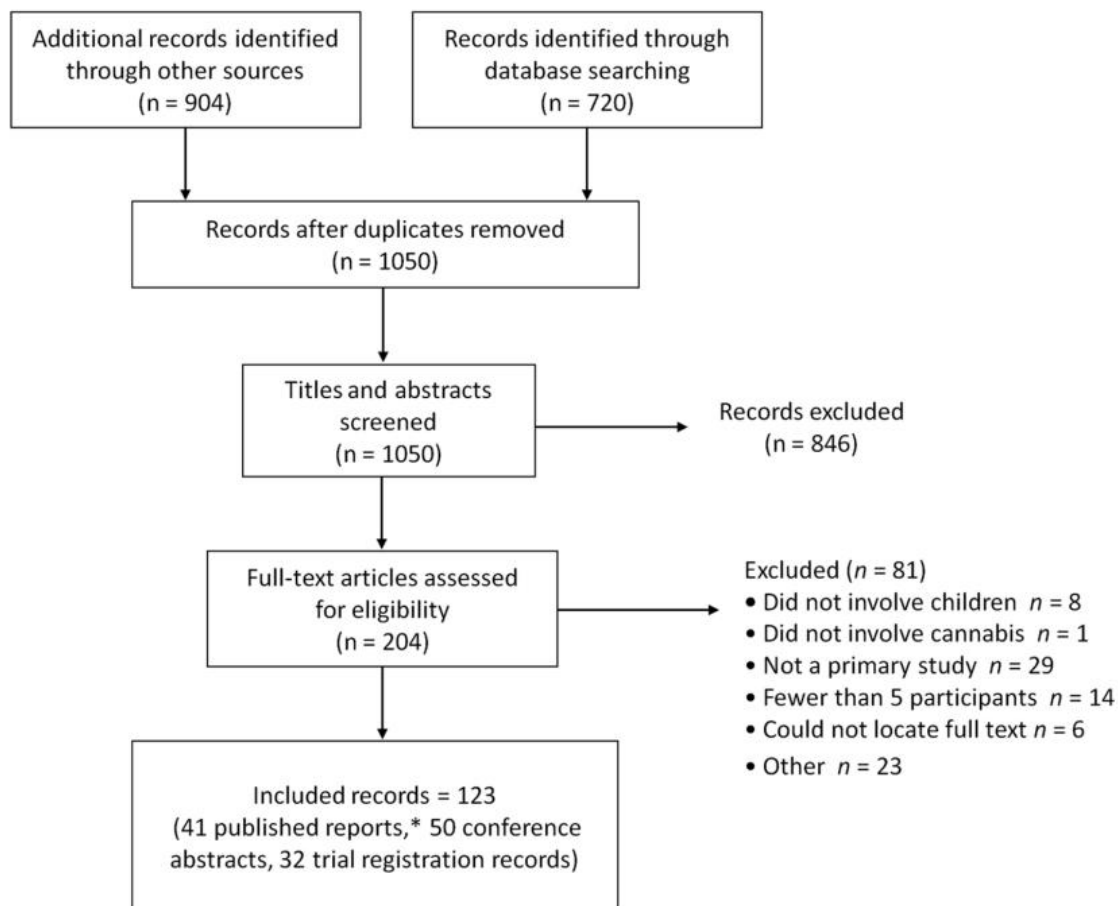


Figura 13: Fluxograma dos estudos selecionados. Inclui 35 estudos únicos (4 ensaios clínicos randomizados, 31 estudos não randomizados) disponíveis como estudos publicados ou como registros de ensaios clínicos com dados disponíveis. Retirado de: (Elliott et al., 2020)

No que diz respeito à ocorrência de convulsões, nos ensaios não randomizados, 8% dos pacientes ficaram livres de convulsões com o tratamento de canábis, no entanto estes estudos possuem durações de tratamento muito diferentes, indo de 14 dias até 53 meses, existindo desta forma uma elevada incerteza associada. Posto isto não são resultados estatisticamente significativos.

Os resultados relativos à qualidade de vida e qualidade do sono também não foram estatisticamente significativos.

A frequência das crises foi avaliada em 14 estudos. O total de crises mensais foi reduzido pelo CBD em comparação com placebo nos ensaios clínicos randomizados (redução mediana de 19,8%), assim como se verificou nos ensaios não randomizados (30%–90%).

Os dados dos ensaios não randomizados sugerem que os efeitos se mantêm durante pelo menos 48 semanas de tratamento em algumas crianças.

Deste modo os dados sugerem que o canabidiol reduz a frequência das crises e aumenta a resposta ao tratamento; no entanto, existe um risco aumentado de eventos adversos gastrointestinais, tais como vômitos e diarreia (Elliott et al., 2020).

7.4. Problemas de saúde mental

Problemas do foro psicológico, tais como depressão e a ansiedade, afetam um grande número de pessoas, e têm apresentado uma grade tendência a aumentar nos últimos anos.

Existe uma grande variedade de fatores que contribuem para estes problemas, tais como predisposição genética, a ocorrência de eventos traumáticos, stress crónico, desequilíbrios químicos no cérebro e até fatores sociais e culturais.

De acordo com os dados do " Headway – Mental Health Index 2.0", um estudo realizado por uma empresa de tecnologia da saúde com sede em Berlim, Portugal ocupa o primeiro lugar em termos de prevalência de ansiedade, e no que diz respeito à depressão, encontra-se no segundo lugar ficando apenas atrás da Grécia (The European House, 2022).

Para além disto, Portugal é também um dos países onde os medicamentos utilizados para tratar estes problemas são mais baratos, pelo que os números associados à sua prescrição e consumo, são também bastante elevados.

Estes problemas possuem uma prevalência elevada em faixas etárias jovens, nomeadamente jovens em começo de vida adulta ou estudantes universitários, pelo que existe uma necessidade do reforço de intervenções que promovam a saúde mental nestas populações (Auerbach et al., 2016).

A ansiedade entre jovens universitários pode estar relacionada ao consumo de álcool, tabaco e outras substâncias tais como a canábis, devido a uma série de fatores, incluindo pressão académica, isolamento social e a procura de formas inadequadas de lidar com o stress (Ramón-Arbués et al., 2020).

Outro aspeto alvo de estudos, tem sido o uso de canábis para tratar insónia, em doentes com depressão e ansiedade, tendo alguns estudos reportado melhorias significativas na gravidade das insónias com a canábis.

Um estudo realizado em 2022, identificou esta eficácia em todos os grupos alvos de estudo, independentemente da idade e do sexo, com uma maior eficácia relatada, quando utilizada a flor seca e óleo oral. No grupo de depressão, todas as cepas foram consideradas eficazes com maior destaque para as ricas em *Cannabis indica*, híbridas de *C. indica*, e ricas em *C. sativa*, apresentado estas uma eficácia superior às cepas ricas em CBD, relativamente à qualidade do sono em indivíduos com depressão. Em relação à qualidade do sono em indivíduos com ansiedade, foi verificada eficácia independente do tipo de cepa (Kuhathasan et al., 2022).

Estes estudos destacam a necessidade de ensaios controlados por placebo que investiguem a melhoria dos sintomas e a segurança dos canabinoides para o sono em indivíduos com transtornos de humor e ansiedade

Foi realizada uma revisão da literatura, publicada em 2018 no “European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience”, que fez um balanço entre os benefícios terapêuticos do consumo de canábis e os riscos associados a este consumo, para diversas doenças mentais, referindo o grau da evidência dos estudos abrangidos (Tabela 3) (D. J. E. Lowe et al., 2019).

Tabela 3: Classificações de evidências para benefícios terapêuticos versus danos da canábis. Adaptado de: (D. J. E. Lowe et al., 2019)

| Diagnóstico | Benefícios terapêuticos | Riscos |
|------------------------|---|--|
| Esquizofrenia | As evidências existentes que apoiam o papel terapêutico da canábis, são mínimas e equívocas | Foi demonstrado que o consumo de canábis tem uma forte correlação (dependente da dose) com piores resultados e maior risco de psicose |
| Depressão major | Não existem evidências claras de uma influência positiva da canábis na depressão | As evidências sugerem uma influência mais prejudicial da canábis no curso da depressão, especificamente associada ao início do consumo na adolescência |

| | | |
|--|---|---|
| Doença bipolar | Não há evidência de qualquer efeito terapêutico com o uso de canábis, além de alívio agudo logo após o uso | O uso de canábis tem sido associado a danos, incluindo um agravamento e/ou aparecimento de novos outcomes da doença. No entanto, algumas associações são estatisticamente insignificantes |
| Perturbação de stress pós-traumático (PSPT) | Há evidências mínimas de qualquer efeito terapêutico do uso de canábis. Os benefícios foram relatados principalmente para transtornos no sono | Verificam-se evidências mínimas de danos relatados com o uso de canábis. Os efeitos a longo prazo da canábis no PSPT ainda não são claros |
| Transtorno de ansiedade generalizada | Não há evidência clara do benefício terapêutico da canábis em transtornos de ansiedade, apesar das alegações auto-relatadas | Existem evidências ambíguas que sugerem associações positivas ou estatisticamente significativas entre o uso de canábis e transtorno de ansiedade ou sintomas de ansiedade |
| | Classificação 1: Evidência Mínima Estudos de caso e estudos retrospectivos | |
| | Classificação 2: Evidência Equívoca Estudos caso-controlo e estudos transversais | |
| | Classificação 3: Evidência Forte Ensaio clínico randomizado | |

Foram também realizados estudos, focados na população adulta (≥ 50 anos), nos quais a evidência disponível sugeriu que o consumo de canábis, tanto medicinal como não-medicinal, poderia estar associado a maior frequência de problemas de saúde mental e consumo de substâncias, e a relação benefício-risco não é clara. Esta inconsistência reforça a importância da realização de um maior número de estudos focados nesta população (Wolfe et al., 2023).

Estudos focados em compreender a relação entre o uso de canábis na adolescência com o risco de desenvolver subsequentemente depressão major, ansiedade e comportamento suicida na faixa etária dos jovens adultos, identificaram um risco aumentado de desenvolver depressão e comportamento suicida mais tarde na vida, mesmo na ausência de uma condição pré-mórbida (Gobbi et al., 2019).

Diversos outros estudos, verificam que o CBD desempenha um papel significativo na regulação de comportamentos associados à ansiedade e depressão, cognição e locomoção, pelo que apresenta um perfil risco-benefício de grande interesse que merece maior exploração em grandes ensaios clínicos, por exemplo, em pacientes de diferentes idades, a fim de garantir a sua segurança em crianças e idosos.

Estão a ser realizados ensaios duplo-cegos que terão um papel crucial em determinar se o CBD é realmente uma opção para melhorar a gestão farmacológica em pacientes psiquiátricos (García-Gutiérrez et al., 2020).

Posto isto, a influência do uso de canábis, tanto medicinal, como não medicinal, ainda é uma área bastante cinzenta. Existe uma grande necessidade da realização de novos estudos de modo a compreender melhor os benefícios e os riscos desta utilização em indivíduos com doenças do foro psicológico e psiquiátrico, e perceber quais as associações possíveis para cada transtorno deste tipo, em que o benefício supere o risco.

Esta área é de particular interesse, tendo em conta a elevada prevalência destes problemas no mundo e em Portugal, e os elevados valores de consumo de medicamentos para este efeito, aliado ao baixo custo dos mesmos, existindo uma necessidade de implementar novas opções terapêuticas, mais naturais, e com menos efeitos adversos associados, de modo a contribuir para uma melhor qualidade de vida de quem sofre com estes problemas.

8. Canábis para fins medicinais em Portugal

Tendo por base o quadro legislativo já presente na legislação nacional proveniente das Convenções da Nações Unidas de 1961 e 1971, referentes, respetivamente, às substâncias estupefacientes e psicotrópicas, iniciou-se o processo de regulamentação específico da área da canábis medicinal, como consequência do interesse demonstrado por diversas empresas internacionais na instalação de atividades relacionadas com o cultivo e fabrico de canábis medicinal em Portugal nos anos de 2016 e 2017 (Infarmed, 2023).

8.1. Principais leis e portarias publicadas pelo Infarmed

2018 - Aprovação da Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais, nomeadamente a autorização de colocação no mercado, a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia por parte da Assembleia da República.

Foi posteriormente regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro.

2021 - Publicação da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril, que define os requisitos e procedimentos relativos à concessão de autorizações para o exercício de atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, transporte, circulação, importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis.

Posto isto o percurso da canábis medicinal em Portugal, desde o cultivo à utilização pelo doente, assenta numa série de critérios rigorosos, de modo a garantir qualidade e segurança para os doentes, estando o uso de produtos derivados da canabinoides restrito a doentes aos quais os tratamentos convencionais não apresentaram resultados esperados ou apresentaram efeitos adversos com relevância, só podendo ser prescrita pelo médico após avaliar a situação do doente, tendo este que transmitir ao doente todas as instruções de utilização. A dispensa é efetuada na farmácia mediante a apresentação da receita médica.

As substâncias produzidas através da planta da canábis incluem cápsulas, chás e óleos e as empresas interessadas na comercialização destes produtos necessitam de apresentar um pedido de autorização de colocação no mercado (ACM) ao Infarmed, e só é garantida após avaliação rigorosa pelo Infarmed. É obrigatório que estes produtos apresentem instruções de utilização em português.

Caso o cultivo e o fabrico destas substâncias seja efetuado fora do país, a entidade que procede à importação precisa de possuir um certificado de importação e estar previamente autorizada para o efeito.

O fumo de canábis é prejudicial aos pulmões, apesar de alguns estudos considerarem um perigo inferior quando comparado com o fumo do tabaco (Yeh et al., 2022). Pode existir uma rápida intoxicação, uma vez que os efeitos do THC no cérebro são praticamente imediatos quando inalado sob a forma de fumo. As dosagens no fumo

também possuem grande imprecisão, pelo que outras formas de consumo conferem maior segurança e precisão. Deste modo nenhum Estado-Membro da União Europeia recomenda o consumo do fumo de canábis como método de consumo medicinal apropriado.

Tabela 4: Número de entidades (fases), 2016-2022 (Infarmed, 2023)

| Nº de entidades (Fases) | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| N.º de entidades fase 1 Sem Aptidão documental | | 3 | 11 | 54 | 66 | 75 | 19 |
| N.º de entidades fase 2 Com Aptidão documental | | 0 | 2 | 11 | 23 | 64 | 130 |
| Fase - Pré Decisão Aptidão | | | | | | | |
| Cultivo | | 3 | 11 | 47 | 25 | 46 | 5 |
| Fabrico | | | 1 | 9 | 15 | 22 | 6 |
| Importação/Exportação* | | 3 | 11 | 39 | 43 | 27 | 12 |
| Comercialização | | | | 2 | 5 | 15 | 5 |
| Fase - Pós Decisão Aptidão / Vistoria¹⁰ | | | | | | | |
| Cultivo | | 2 | 1 | 9 | 18 | 50 | 99 |
| Fabrico | | | 1 | 1 | 6 | 21 | 40 |
| Importação/Exportação* | | | 2 | 11 | 21 | 68 | 149 |
| Comercialização | | | | 2 | 0 | 3 | 17 |
| Autorização Final Emitida | | | | | | | |
| Cultivo | 1 | 2 | 3 | 5 | 9 | 18 | 20 |
| Fabrico | | | | | 2 | 4 | 9 |
| Importação/Exportação* | 1 | 2 | 3 | 5 | 9 | 18 | 27 |
| Comercialização | | | | | 2 | 5 | 12 |

Tabela 5: Quantidades exportadas em Kg (planta, preparações e substâncias), 2016-2022 (Infarmed, 2023)

| Quantidade Exportada em Kg (planta, preparações e substâncias) | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Cultivo e Fabrico | 106 | 204 | | 709 | 4850 | 5694 | 9271 |

Tabela 6: Países de destinos das exportações – em Kg (planta, preparações e substâncias), 2016-2022 (Infarmed, 2023)

| Países destino Exportações - em Kg (planta, preparações e substâncias) | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Alemanha | | | | 460 | 1063 | 1917 | 3685 |
| Israel | | | | 245 | 3305 | 2689 | 1565 |
| Malta | | | | | 247 | 150 | 0 |
| Reino Unido | 106 | 204 | | | 31 | 38 | 155 |
| Espanha | | | | 3 | 202 | 787 | 2812 |
| Outros (EUA, AU, FR, LU, CH) | | | | | | 113 | 1054 |

É evidente a tendência crescente, tanto em exportações para países vizinhos, membros da União Europeia, ao longo dos anos (Tabelas 5 e 6), que anteriormente a 2019, apenas era realizada para o Reino Unido, e na ordem das centenas, e atualmente já é realizada na ordem dos milhares anuais, com grande destaque para as importações realizadas para a Alemanha, Espanha e Israel, entre outros países membros da EU.

Esta evolução também é notável, no número de entidades, nas diferentes fases do processo, ao longo dos anos considerados (Tabela 4).

Tabela 7: Pedidos de ACM de preparações e substâncias, 2016-2022 (Infarmed, 2023)

| Pedidos de ACM de preparações e substâncias | | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|--------------|------|------|------|------|
| Substâncias | Submetidos | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | Invalidados | | | | |
| | Aprovados | | | 1 | |
| | Indeferidos | | | 1 | |
| | Cancelados | | | 1 | |
| | Em avaliação | 2 | 3 | 1 | 3 |
| Preparações | Submetidos | | | 5 | 7 |
| | Invalidados | | | 4 | 4 |
| | Aprovados | | | | |
| | Indeferidos | | | | 1 |
| | Cancelados | | | | |
| | Em avaliação | | | 1 | 11 |

O número de pedidos de ACM de preparações e substâncias (Tabela 7), também tem apresentado um aumento ao longo dos últimos anos, com cada vez mais pedidos a ser submetidos e avaliados. No entanto, este é um processo lento, e que necessita de ser muito bem fundamentado, pelo que o número de pedidos, apesar de apresentar uma tendência crescente, não demonstra um aumento acentuado (Infarmed, 2023).

8.2. Legalização de canábis para consumo pessoal

O uso pessoal de canábis em Portugal continua a ser proibido, apesar da sua utilização para fins medicinais já estar legalizada desde 2018.

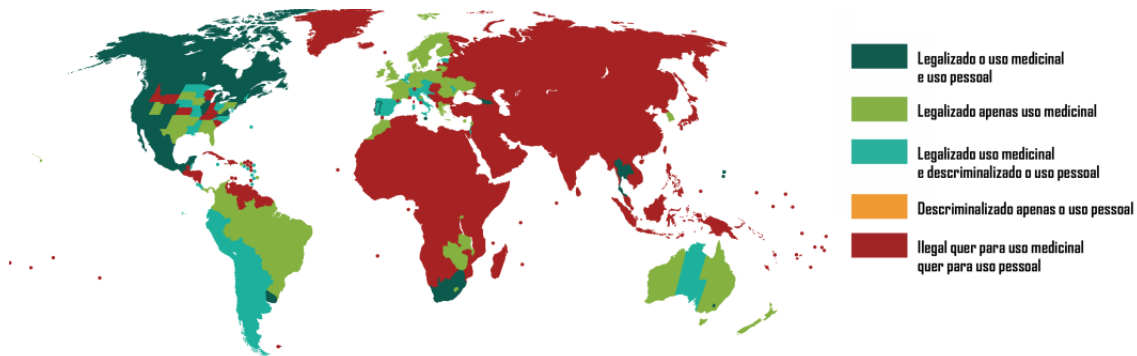


Figura 14: Políticas de legalização da canábis nos diferentes países (3º trimestre de 2022). Retirado da edição #7 da Cannadouro Magazine

A figura 14 apresenta as políticas de legalização de canábis nos diferentes países (3º trimestre de 2022). Não há dúvida de que a região do mundo onde prevalece a legalização da canábis, tanto para uso pessoal como medicinal, é na América do Norte. Malta foi o primeiro país da União Europeia a legalizar a canábis para cultivo e uso pessoal, em dezembro de 2021 (edição #7 da Cannadouro Magazine, 2022).

Grande parte da Europa tem a sua utilização legalizada apenas para uso medicinal, e em alguns países, dos quais Portugal faz parte, está legalizado o uso medicinal e o uso pessoal encontra-se descriminalizado. As pessoas podem ser alvo de penalizações, e são as quantidades apreendidas que definem se pode ser considerado crime: até 5g de Haxixe ou 25g de Erva não é considerado crime, mas a pessoa pode ser notificada a ir a uma Comissão para a Dissuasão da Toxicodpendência ou ser alvo de uma sanção.

O debate acerca da legalização da canábis em Portugal para uso pessoal é um tema recorrente e cada vez mais relevante, inclusive o parlamento já rejeitou uma proposta do Bloco de Esquerda em 2019 para o efeito (Projeto de Lei n.º 859/XIV/2.^a).

Esta legalização poderia conferir uma série de vantagens e desvantagens, que terão de ser tidas em conta, de modo a tomar uma decisão neste sentido.

Seria uma grande vantagem o impacto que esta medida teria no mercado ilegal de venda e distribuição. Este é um grande problema e a venda clandestina da substância tem vindo a aumentar. As pessoas teriam a opção de comprar canábis de fontes legais e regulamentadas, em vez de recorrer a traficantes e mercados clandestinos.

Consequentemente, este impacto na criminalidade traria muitos outros benefícios. Antes da legalização, muitas pessoas eram detidas e processadas por posse de pequenas quantidades de canábis. A legalização da posse pessoal reduz a necessidade de aplicação da lei prender indivíduos por esse motivo, aliviando a sobrecarga do sistema de justiça criminal, que de momento é um grande problema em Portugal (Gunadi & Shi, 2022).

Deste modo, no que diz respeito a aplicação da lei, os recursos poderiam ser direcionados com maior facilidade para crimes de maior gravidade, como tráfico de drogas de grande escala, crimes violentos e crimes contra a propriedade, podendo ser feita uma utilização mais eficaz e eficiente dos mesmos. Recursos anteriormente direcionados para a aplicação da lei podem ser realocados para programas de prevenção e tratamento de toxicodependências (Baptista-Leite & Ploeg, 2018).

Esta legalização iria certamente incluir restrições de idade rigorosas de modo a dificultar o acesso dos jovens à substância, contribuindo para a redução do envolvimento de adolescentes com o tráfico e o consumo precoce (Gabri et al., 2022).

Um dos aspetos mais importantes que seria beneficiado com estas medidas seria a segurança e qualidade dos produtos que seria garantida. Isso pode diminuir os riscos associados ao consumo de produtos adulterados e potencialmente perigosos, reduzindo os incidentes de emergência médica relacionados à canábis, e seria de extrema importância dado que a qualidade do produto é muitas vezes modificada, com níveis de THC adulterados e difíceis de controlar. Além disso de acordo com estudos recentes, o consumo de canábis poderia contribuir para a diminuição do uso de outras substâncias de abuso, tais como os opioides. Dados de países que já implementaram a legalização comprovam este aspeto (Baptista-Leite & Ploeg, 2018).

De um ponto de vista económico, também teria bastantes vantagens. Permitiria uma redução da despesa do estado e seria fonte de receita. Apesar de existir um aumento da receita fiscal por consequência de um imposto especial implementado para estes produtos, a melhor gestão de recursos e redução dos gastos associados ao crime permitiriam um balanço positivo.

No entanto, não podemos olhar apenas para os benefícios económicos, quando se tratam de substâncias com impacto na saúde das pessoas.

O mercado clandestino continuaria em funcionamento, uma vez que estas substâncias teriam um preço mais acessível, mas sem dúvida iria sofrer um grande impacto por parte das medidas de legalização.

Como é óbvio a legalização da canábis para uso pessoal também teria algumas consequências negativas associadas a ter em conta.

A sua legalização poderia levar algumas pessoas a consumir de forma excessiva, podendo afetar negativamente seu desempenho no trabalho, educação e vida pessoal. Poderia também estar mais acessível a grupos de risco, como pessoas com histórico de abuso de substâncias.

Esta normalização do uso de canábis, especialmente entre os jovens, poderia levar a uma perceção equivocada de que a substância é inofensiva.

São ainda poucos os países da europa ocidental que Portugal tem como referência, que já legalizaram canábis para uso pessoal. Coloca-se então a questão de até quando teremos de esperar pelas decisões de outros países para tomar as nossas próprias decisões, e de quanto tempo demoraremos a tomar uma decisão no que diz respeito a este assunto.

A legalização da canábis em Portugal para uso pessoal, poderá então ser uma realidade, mas de forma a ser implementada corretamente, é imprescindível que seja elaborada uma legislação, restrita e objetiva, que tenha em conta uma grande variedade de fatores que poderão ter influência direta ou indireta na segurança para a população. Existem aspetos de extrema importância que não têm sido alvo de discussão, tais como no que diz respeito ao controlo e supervisão do uso da substância e cultivo pessoal, e de que modo o acesso poderia ser facilitado a menores de idade, dado que nas propostas sugeridas, a venda poderá ser realizada online (Žigić et al., 2021).

Em Portugal, a venda e o consumo de produtos de CBD encontra-se legalizada, sendo possível encontrar estes produtos em farmácias, lojas online, lojas de produtos naturais, lojas de produtos para fumadores, e as famosas lojas de CBD, que têm vindo a ganhar um grande aumento em popularidade no país, nos últimos anos. A venda destes produtos é legal, desde que possuam um teor de THC inferior a 0,2% e sejam derivados de variedades de cânhamo industrial aprovadas pela UE. Estes produtos não podem ser comercializados

como medicamentos, e não podem ser atribuídas propriedades terapêuticas ou curativas aos mesmos (Portaria nº 83/2021, de 15 de abril).

8.3. Medicamentos disponíveis em Portugal

Até ao presente momento, existe apenas um medicamento derivado da canábis em circulação no mercado português, o Sativex.

Este é comercializado como solução para pulverização bucal e é indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com espasticidade moderada a grave, que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica e que demonstraram uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante um ensaio inicial da terapêutica.

Relativamente ao modo de administração, destina-se a ser utilizado juntamente com a medicação antiespástica habitual do doente.

Cada ml contém: 38-44 mg e 35-42 mg de dois extratos (sob a forma de extratos moles) de *Cannabis sativa L., folium cum flore* (folha e flor de canábis) correspondentes a 27 mg de THC e 25 mg de CBD.

Cada pulverização única de 100 microlitros contém: 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD de *Cannabis sativa L.*

De modo a se alcançar a dose ótima é necessário um período de titulação (Tabela 8). Até se alcançar a dose ótima pode levar até duas semanas, e durante este período é possível que o doente experiencie alguns efeitos adversos ligeiros, que se resolvem no decorrer do tratamento.

Tabela 8: Número de pulverizações diárias de Sativex durante o período de titulação (Retirado do RCM)

| Dia | Número de pulverizações de manhã | Número de pulverizações de tarde/noite | (Número total de pulverizações por dia) |
|-----|----------------------------------|--|---|
| 1 | 0 | 1 | 1 |
| 2 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 0 | 2 | 2 |
| 4 | 0 | 2 | 2 |
| 5 | 1 | 2 | 3 |
| 6 | 1 | 3 | 4 |
| 7 | 1 | 4 | 5 |
| 8 | 2 | 4 | 6 |
| 9 | 2 | 5 | 7 |
| 10 | 3 | 5 | 8 |
| 11 | 3 | 6 | 9 |
| 12 | 4 | 6 | 10 |
| 13 | 4 | 7 | 11 |
| 14 | 5 | 7 | 12 |

Após o período de titulação, existe um período de manutenção, no qual se recomenda que os doentes mantenham a dose ótima. Durante este período as doses podem ser distribuídas durante o dia de acordo com a resposta e tolerabilidade de cada doente.

Antes de iniciar o tratamento, deve existir uma avaliação rigorosa por parte de um médico especializado, e caso não se verifique uma melhoria significativa dos sintomas de espasticidade após quatro semanas de tratamento, este deve ser suspenso.

Os principais efeitos adversos reportados nas primeiras quatro semanas de tratamento incluem tonturas e fadiga, mas estas queixas são mais comuns durante o período de titulação, e tendem em resolver-se com a continuação do tratamento.

Alguns doentes reportaram alterações do apetite, alterações de humor, perturbações de memória e atenção, sonolência, visão desfocada, vertigens, alterações gastrointestinais, entre outros, embora com menor frequência.

Foram pouquíssimos os doentes que reportaram reações como faringite, hipertensão, alucinações, ideações suicidas, paranoia, descoloração da mucosa oral e dos dentes, dor na parte abdominal superior, e irritação da garganta e do local de aplicação. Por esta razão a pulverização deve ser realizada em zonas diferentes da superfície bucal, mudando o local de aplicação com regularidade (RCM).

Foi realizado um estudo retrospectivo na Bélgica, com o objetivo de avaliar resultados relatados por pacientes com espasticidade por esclerose múltipla que foram tratados com Sativex, após não apresentarem melhorias significativas a medicação antiespástica previamente utilizada.

A população deste estudo incluiu 276 pacientes de oito centros na Bélgica que iniciaram o tratamento antes de 31 de dezembro de 2017.

Foram reportadas melhorias significativas por mais de 60% dos pacientes que utilizaram a solução de pulverização bucal e estes continuaram o tratamento após as 12 semanas iniciais. Esta resposta positiva correspondeu a uma melhoria $\geq 30\%$ do score NRS, ou seja, uma diminuição do valor do mesmo (Figura 15).

Este score consiste numa escala numérica de avaliação de espasticidade, sendo definido como um valor médio que entre 0 e 10 (D'hooghe et al., 2021).

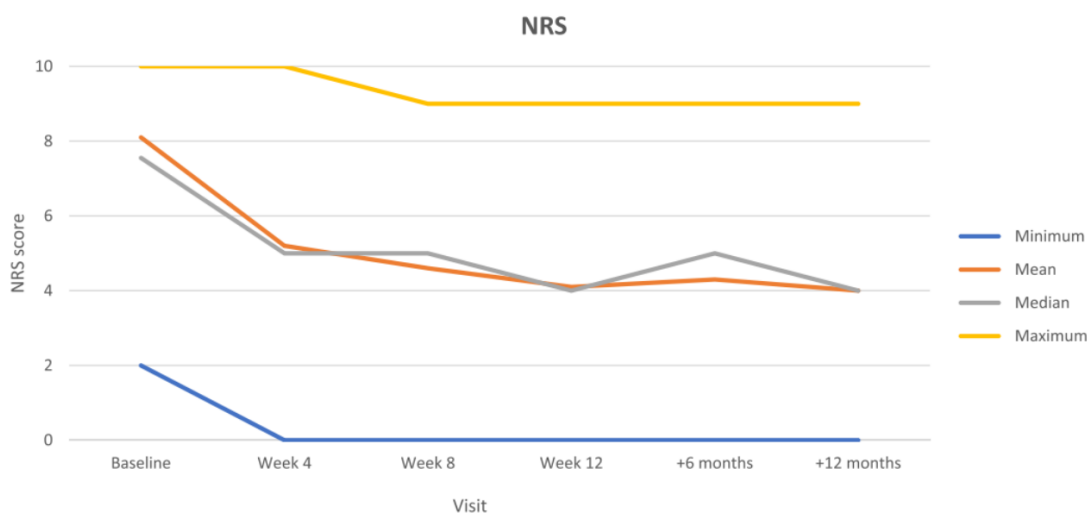


Figura 15: Valores de Score NRS no decorrer do tratamento. Retirado de: (D'hooghe et al., 2021)

Também têm sido realizados estudos com o objetivo de avaliar o impacto do medicamento no que diz respeito aos efeitos adversos que os pacientes possam experimentar.

Apesar dos efeitos adversos mais comum serem ligeiros e apresentarem tendência a desaparecer após o período de titulação do tratamento, a avaliação dos mesmos é bastante importante, principalmente tratando-se de um tratamento relativamente recente.

O estudo do impacto do Sativex na cognição de pacientes com esclerose múltipla, tem sido alvo de vários estudos, como é o caso de revisões sistemáticas da literatura e meta-análises (Wieghorst et al., 2022).

Grande parte destes estudos demonstram a segurança do medicamento, pois geralmente não são observados efeitos prejudiciais na função cognitiva em pacientes com espasticidade de esclerose múltipla durante o acompanhamento de até 12 meses.

Os efeitos adversos cognitivos reportados são raros e após análise das condições de utilização do Sativex é possível observar que grande parte dos doentes que identificaram estes efeitos não utilizaram o medicamento da forma correta, tendo usado o mesmo para uso off-label, ou em dosagem superior às 12 pulverizações diárias referidas como dosagem máxima recomendada no RCM.

Deste modo não existe evidência relevante de que o Sativex afete negativamente a função cognitiva dos pacientes, e os estudos realizados até ao momento parecem apoiar a segurança do mesmo.

8.4. Perspetivas futuras

Em relação à utilização de canabinoides com finalidade terapêutica, é certo que veremos uma continuação desta evolução na área. Novos estudos e revisões da literatura estão constantemente a ser realizados, e a quantidade e qualidade da evidência científica relativamente a certos benefícios é cada vez maior.

É por isso expectável que o número de ACM aprovados venha a aumentar, assim como o número de infraestruturas destinadas ao fabrico e armazenamento de produtos derivados da canábis e o número de exportações.

Em paralelo, serão certamente aprovados novos medicamentos em Portugal, para além do Sativex, nos próximos anos, possivelmente, com foco na melhoria da qualidade de vida de doentes oncológicos, ou com outro tipo de doenças, em que a utilização destes produtos tenha um benefício superior ao risco e seja uma boa alternativa face à medicação habitualmente utilizada, com menos efeitos adversos.

No que toca à I&D, o foco estará em descobrir novas finalidades terapêuticas do uso de canabinoides, que até ao momento, constituem utilizações off-label, tais como o seu

uso para tratar os tiques em doentes com Síndrome de Tourette. Até ao presente momento, verifica-se um aumento da evidência que apoia esta utilização, mas os estudos realizados são maioritariamente ensaios abertos e estudos de caso, havendo uma necessidade da realização de novos ensaios randomizados controlados, de modo a sustentar esta evidência (Szejko et al., 2022).

O mesmo se aplica a outras finalidades terapêuticas, que ainda carecem de estudos que as apoie, mas certamente com o tempo serão visíveis progressos neste aspeto.

A legalização para uso recreativo em Portugal, ainda é alvo de bastante debate, pelo que provavelmente só serão tomadas decisões neste sentido, após observar as decisões de diversos países ocidentais de referência.

A legislação que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais, está em constante evolução.

Um exemplo de uma alteração que irá decorrer num futuro próximo, será a alteração do limite de THC legal em produções industriais, que passará de 0,2% para 0,3%. Esta atualização deve-se ao facto de se pretender estar em conformidade com o disposto no Regulamento (UE) 2021/2115, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 2 de dezembro de 2021, que estabelece regras para apoiar os planos estratégicos a elaborar pelos Estados-Membros no âmbito da política agrícola comum e financiados pelo Fundo Europeu Agrícola de Garantia e pelo Fundo Europeu Agrícola de Desenvolvimento Rural (Portaria n.º 64/2023, de 3 de março).

9. Conclusão

Com a realização desta monografia, procurou-se sistematizar a informação relativa à utilização medicinal de canabinoides, focando as aplicações terapêuticas e as interações entre si. Os canabinoides têm potencial para integrar a terapêutica de várias doenças, possuindo não só um grande potencial como alternativa terapêutica, mas também com vista a melhorar a qualidade de vida de quem sofre com estes problemas.

Diversos estudos, constituem evidência que apoia a eficácia dos efeitos terapêuticos dos canabinoides em vários tipos de dor, tais como a dor aguda, dor neuropática, dor associada ao cancro, dor associada à esclerose múltipla e sintomas de espasticidade relativos à doença, e dor de cabeça, podendo deste modo ser uma alternativa terapêutica, que contribua para a redução dos elevados valores de consumo de opioides. Apesar desta eficácia verificada, alguns tipos de dor ainda necessitam de estudos de modo a aumentar a relevância da evidência.

Também se verificou um impacto positivo, especialmente por parte do CBD, no tratamento de doentes com epilepsia e doenças do foro psiquiátrico, como ansiedade e depressão e associações orais de THC e CBD, demonstraram eficácia no tratamento de náuseas e vômitos em doentes a realizar quimioterapia.

De momento o único medicamento derivado da canábis disponível em Portugal é o Sativex. É notável o aumento de evidência científica que suporta os benefícios terapêuticos dos canabinoides, mas não há dúvida que a continuação da realização de estudos é de extrema importância. Deste modo poderemos contar com a aprovação de novos medicamentos e com novas finalidades terapêuticas.

Esta é uma área que está a apresentar um grande interesse na atualidade, e certamente assistiremos um grande desenvolvimento nos próximos anos.

10. Referências Bibliográficas

- Adhikary, D., Kulkarni, M., El-Mezawy, A., Mobini, S., Elhiti, M., Gjuric, R., Ray, A., Polowick, P., Slaski, J. J., Jones, M. P., & Bhowmik, P. (2021). Medical Cannabis and Industrial Hemp Tissue Culture: Present Status and Future Potential. In *Frontiers in Plant Science* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.627240>
- Auerbach, R. P., Alonso, J., Axinn, W. G., Cuijpers, P., Ebert, D. D., Green, J. G., Hwang, I., Kessler, R. C., Liu, H., Mortier, P., Nock, M. K., Pinder-Amaker, S., Sampson, N. A., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H., Benjet, C., Caldas-De-Almeida, J. M., Demyttenaere, K., ... Bruffaerts, R. (2016). Mental disorders among college students in the World Health Organization World Mental Health Surveys. In *Psychological Medicine* (Vol. 46, Issue 14, pp. 2955–2970). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001665>
- Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2020). Therapeutic potential of opioid/cannabinoid combinations in humans: Review of the evidence. *European Neuropsychopharmacology*, 36, 206–216. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.002>
- Backer, R., Mandolino, G., Wilkins, O., ElSohly, M. A., & Smith, D. L. (2020). Editorial: Cannabis Genomics, Breeding and Production. In *Frontiers in Plant Science* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.591445>
- Baptista-Leite, R., & Ploeg, L. (2018). The road towards the responsible and safe legalization of cannabis use in Portugal. In *Acta Medica Portuguesa* (Vol. 31, Issue 2, pp. 115–125). CELOM. <https://doi.org/10.20344/amp.10093>
- Blake, A., Wan, B. A., Malek, L., DeAngelis, C., Diaz, P., Lao, N., Chow, E., & O’Hearn, S. (2017). A selective review of medical cannabis in cancer pain management. In *Annals of Palliative Medicine* (Vol. 6, pp. S215–S222). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/apm.2017.08.05>
- Bloco de Esquerda. Projeto de Lei n.º 859/XIV/2.^a (BE), propõe a legalização da canábis para uso pessoal, Parlamento, 2021.
- Boehnke, K. F., Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2022). Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 24, Issue 7, pp. 238–246). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11926-022-01077-3>
- Brunetti, P., Lo Faro, A. F., Pirani, F., Berretta, P., Pacifici, R., Pichini, S., & Busardò, F. P. (2020). Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Annali Dell’Istituto Superiore Di Sanita*, 56(3), 285–291. https://doi.org/10.4415/ANN_20_03_06
- Charitos, I. A., Gagliano-Candela, R., Santacroce, L., & Bottalico, L. (2020). The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 21(3), 407–417. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200520095900>

- Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>
- D'hooghe, M., Willekens, B., Delvaux, V., D'haeseleer, M., Guillaume, D., Laureys, G., Nagels, G., Vanderdonckt, P., Van Pesch, V., & Popescu, V. (2021). Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. *BMC Neurology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02246-0>
- Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. In *Neurotherapeutics* (Vol. 12, Issue 4, pp. 692–698). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
- Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B. K., Skidmore, B., Alexander, C., Repetski, A. E., Shukla, V., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020). Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*, 75, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.006>
- EMCDDA. 2023. European Drug Report 2023: Trends and Developments | www.emcdda.europa.eu. (2023, September 13). https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en
- Fabrizio Moreira, C. A., Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). *Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?*
- Fitzcharles, M.-A., & Häuser, W. (2016). Cannabinoids in the Management of Musculoskeletal or Rheumatic Diseases. *Current Rheumatology Reports*, 18(12), 76. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0625-5>
- Gabri, A. C., Galanti, M. R., Orsini, N., & Magnusson, C. (2022). Changes in cannabis policy and prevalence of recreational cannabis use among adolescents and young adults in Europe—An interrupted time-series analysis. *PLoS ONE*, 17(1 January). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261885>
- Gado, F., Meini, S., Bertini, S., Digiaco, M., Macchia, M., & Manera, C. (2017). *ALLOSTERIC MODULATORS TARGETING CANNABINOID CB1 AND CB2 RECEPTORS: IMPLICATIONS FOR DRUG DISCOVERY*. <https://mc04.manuscriptcentral.com/fs-fmc>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., & Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, 10(11), 1–34. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>
- Gobbi, G., Atkin, T., Zytynski, T., Wang, S., Askari, S., Boruff, J., Ware, M., Marmorstein, N., Cipriani, A., Dendukuri, N., & Mayo, N. (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood:

- A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>
- Grimison, P., Mersiades, A., Kirby, A., Lintzeris, N., Morton, R., Haber, P., Olver, I., Walsh, A., McGregor, I., Cheung, Y., Tognela, A., Hahn, C., Briscoe, K., Aghmesheh, M., Fox, P., Abdi, E., Clarke, S., Della-Fiorentina, S., Shannon, J., ... Stockler, M. (2020). Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Annals of Oncology*, *31*(11), 1553–1560. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
- Gunadi, C., & Shi, Y. (2022). Association of Recreational Cannabis Legalization With Cannabis Possession Arrest Rates in the US. *JAMA Network Open*, *5*(12), e2244922. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44922>
- Hasan, K. M. (2023). Cannabis Unveiled: An Exploration of Marijuana's History, Active Compounds, Effects, Benefits, and Risks on Human Health. In *Substance Abuse: Research and Treatment* (Vol. 17). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/11782218231182553>
- Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology*, *17*(10), 974–989. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666190603171901>
- INFARMED – Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde I.P. 2023 - Canábis para fins medicinais, 2023. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
- Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. RCM Sativex Solução para pulverização bucal, 19/06/2012
- Johal, H., Devji, T., Chang, Y., Simone, J., Vannabouathong, C., & Bhandari, M. (2020). Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* (Vol. 13). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1179544120906461>
- Journal of the Portuguese Society of Neurology. (2021). *Neurologia*. *21*. www.sinapse.pt
- Kamińska, J., Koper, O. M., Piechal, K., & Kemonia, H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. In *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)* (Vol. 71, pp. 551–563). <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3836>
- Karki, P., & Rangaswamy, M. (2023). A Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *45*(2), 105–116. <https://doi.org/10.1177/02537176221109272>
- Kaye, A. D., Jones, M. R., Kaye, A. M., Ripoll, J. G., Galan, V., Beakley, B. D., Calixto, F., Bolden, J. L., Urman, R. D., & Manchikanti, L. (2017). Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician Opioid Special Issue*, *20*, 93–109. www.painphysicianjournal.com

- Kuhathasan, N., Minuzzi, L., MacKillop, J., & Frey, B. N. (2022). An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample. *BMC Psychiatry*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03948-6>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. In *Pharmacology* (Vol. 107, Issue 3, pp. 131–149). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Lowe, D. J. E., Sasiadek, J. D., Coles, A. S., & George, T. P. (2019). Cannabis and mental illness: a review. In *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (Vol. 269, Issue 1, pp. 107–120). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7>
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., & Ngwa, W. (2021). The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. In *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (Vol. 6, Issue 6, pp. 607–615). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 84, Issue 11, pp. 2477–2482). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Manford, M. (2017). Recent advances in epilepsy. *Journal of Neurology*, 264(8), 1811–1824. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8394-2>
- Mangal, N., Erridge, S., Habib, N., Sadanandam, A., Reebye, V., & Sodergren, M. H. (2021). Cannabinoids in the landscape of cancer. In *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (Vol. 147, Issue 9, pp. 2507–2534). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03710-7>
- Martins, S. S., Levy, N. S., Bruzelius, E., & Segura, L. E. (2022). Cannabis legalization in the US. Where do we go from here? In *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* (Vol. 44). Sociedade de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2022-0001>
- McDougall, J. J., & McKenna, M. K. (2022). Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147891>
- Meehan-Atrash, J., & Rahman, I. (2021). Cannabis Vaping: Existing and Emerging Modalities, Chemistry, and Pulmonary Toxicology. In *Chemical Research in Toxicology* (Vol. 34, Issue 10, pp. 2169–2179). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00290>
- Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. In *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
- NICE. (2022). *Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline*. www.nice.org.uk/guidance/ng217
- Pantoja-Ruiz, C., Restrepo-Jimenez, P., Castañeda-Cardona, C., Ferreirós, A., & Rosselli, D. (2022). Cannabis and pain: a scoping review. In *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* (Vol. 72, Issue 1, pp. 142–151). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.018>
- Petzke, F., Tölle, T., Fitzcharles, M. A., & Häuser, W. (2022). Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. In *CNS Drugs* (Vol. 36, Issue 1, pp. 31–44). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00879-w>
- Pintori, N., Caria, F., De Luca, M. A., & Miliano, C. (2023). THC and CBD: Villain versus Hero? Insights into Adolescent Exposure. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24065251>
- Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril. Diário da República n.º 73/2021, Série I de 2021-04-15. Lisboa
- Portaria n.º 64/2023, de 3 de março. Diário da República n.º 45/2023, Série I de 2023-03-03. Administração Interna, Justiça, Finanças, Economia e Mar, Saúde e Agricultura e Alimentação. Lisboa
- Poudel, S., Quinonez, J., Choudhari, J., Au, Z. T., Paesani, S., Thiess, A. K., Ruxmohan, S., Hosameddin, M., Ferrer, G. F., & Michel, J. (2021). Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17407>
- Poyatos, L., Pérez-Acevedo, A. P., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Hladun, O., Siles, A., Torrens, M., Busardo, F. P., & Farré, M. (2020). Oral administration of cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (Thc) preparations: A systematic review. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 56, Issue 6, pp. 1–28). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina56060309>
- Racke, M. K., Frohman, E. M., & Frohman, T. (2022). Pain in Multiple Sclerosis: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Management Through Clinical Vignettes. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799698>
- Raft, D., Gregg, J., Ghia, J., & Harris, L. (1977). Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain; Psychological correlates of the analgesic response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 21(1), 26–33. <https://doi.org/10.1002/cpt197721126>
- Ramón-Arbués, E., Gea-Caballero, V., Granada-López, J. M., Juárez-Vela, R., Pellicer-García, B., & Antón-Solanas, I. (2020). The prevalence of depression, anxiety and stress and their associated factors in college students. *International Journal of*

- Environmental Research and Public Health*, 17(19), 1–15.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17197001>
- Salami, S. A., Martinelli, F., Giovino, A., Bachari, A., Arad, N., & Mantri, N. (2020). It Is Our Turn to Get Cannabis High: Put Cannabinoids in Food and Health Baskets. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 18). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/molecules25184036>
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2020). Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 258, pp. 323–353). Springer.
https://doi.org/10.1007/164_2019_298
- Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S., & Bettiol, S. (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2015, Issue 11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2>
- Solymosi, K., & Köfalvi, A. (2014). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Cannabis: A Treasure Trove or Pandora’s Box? #. In *Journal Name, Year* (Vol. 1).
- Szejko, N., Saramak, K., Lombroso, A., & Müller-Vahl, K. R. (2022). Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. In *Neurologia i Neurochirurgia Polska* (Vol. 56, Issue 1, pp. 28–38). Via Medica.
<https://doi.org/10.5603/PJNNS.A2021.0081>
- The European House. (2022). “Headway -Mental Health Index 2.0” Report. Ambrosetti on OECD and Global Burden of Disease (GBD) data,2022. Brussels
https://eventi.ambrosetti.eu/headway/wp-content/uploads/sites/225/2022/09/220927_Headway_Mental-Health-Index-2.0_Report-1.pdf
- UNODC. (2023). World Drug Report 2023. United Nations: Office on Drugs and Crime. ANNEX OF THE WORLD DRUG REPORT 2023
<https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 313, Issue 24, pp. 2456–2473). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Wieghorst, A., Roessler, K. K., Hendricks, O., & Andersen, T. E. (2022). The effect of medical cannabis on cognitive functions: a systematic review. *Systematic Reviews*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02073-5>
- Wizenberg, S. B., Dang, M., & Campbell, L. G. (2022). Methods for characterizing pollen fitness in Cannabis sativa L. *PLoS ONE*, 17(7 July).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270799>

- Wolfe, D., Corace, K., Butler, C., Rice, D., Skidmore, B., Patel, Y., Thayaparan, P., Michaud, A., Hamel, C., Smith, A., Garber, G., Porath, A., Conn, D., Willows, M., Abramovici, H., Thavorn, K., Kanji, S., & Hutton, B. (2023). Impacts of medical and non-medical cannabis on the health of older adults: Findings from a scoping review of the literature. *PLoS ONE*, *18*(2 February). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281826>
- Xabregas, João. (2022) O mapa mundo da legalização. *Cannadouro Magazine*, Portugal, edição #7, p. (12,16), setembro, 2022
- Yeh, K., Li, L., Wania, F., & Abbatt, J. P. D. (2022). Thirdhand smoke from tobacco, e-cigarettes, cannabis, methamphetamine and cocaine: Partitioning, reactive fate, and human exposure in indoor environments. In *Environment International* (Vol. 160). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107063>
- Yoon, S. Y., & Oh, J. (2018). Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. In *Korean Journal of Internal Medicine* (Vol. 33, Issue 6, pp. 1058–1069). Korean Association of Internal Medicine. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>
- Zajicek, J. P., Hobart, J. C., Slade, A., Barnes, D., & Mattison, P. G. (2012). Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *83*(11), 1125–1132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302468>
- Zajicek, J. P., Sanders, H. P., Wright, D. E., Vickery, P. J., Ingram, W. M., Reilly, S. M., Nunn, A. J., Teare, L. J., Fox, P. J., & Thompson, A. J. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: Safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*(12), 1664–1669. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070136>
- Žigić, N., Hasanović, M., Pajević, I., & Jakovljević, M. (2021). POSSIBLE CONSEQUENCES OF CANNABIS LEGALIZATION-WHAT DO RESEARCH SHOW? In *Psychiatria Danubina* (Vol. 33).

