



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Uso dos derivados de *Cannabis sativa* na Medicina Veterinária:
alimento ou medicamento?

Ana Filipa Varandas Esteves Oliveira
Coimbra, Maio de 2021



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Uso dos derivados de *Cannabis sativa* na Medicina Veterinária:
alimento ou medicamento?

Coimbra, Maio de 2021

Ana Filipa Varandas Esteves Oliveira

Aluna do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Prof. Dr.^a Ana Catarina Figueira

Arguente: Prof. Dr.^a Ana Fortuna

Orientador: Prof. Dr.^a Anabela Almeida

Orientadora Interna

Prof. Dr.^a Anabela Almeida

Orientadora Externa

Dr.^a Rita Campos

Clínica Veterinária de Anadia

Agradecimentos

Quero agradecer à vida por todas as oportunidades que me deu, de me reinventar e de me ensinar o verdadeiro significado da palavra resiliência. Não existem vidas perfeitas e as dificuldades ensinam-nos a valorizar o que de melhor a vida nos pode dar.

À minha família, meus pais, que nunca me deixaram baixar os braços, que com o seu exemplo, sempre me ensinaram que para alcançar os nossos objetivos temos de trabalhar, lutar, resistir e persistir. Que me mostraram sempre que a nossa força mental supera o insuperável. E que tudo está ao nosso alcance desde que tenhamos a coragem de fazer o caminho. Pela sua paciência, pelo seu suporte e pelo seu colo, sempre disponível e pronto para me receber. Pelas palavras assertivas e de apoio que me deram consolo nos dias difíceis. Por não cobrarem a demora do caminho, mas ansiarem o fim da viagem comigo. Por tudo o que fizeram por mim e pelo tanto que me ajudaram nos dias menos fáceis, nos dias em que quis desistir ou me senti perdida. Agradeço por me terem ensinado a mim, e ao meu irmão, o significado de união familiar, por sempre que um de nós está frágil, os outros segurarem o barco e velejarem como se a equipa estivesse completa e nunca deixarmos o barco encalhar. Pela força que somos juntos.

À minha avó Quitas que tanto orgulho demonstra, pelo tanto que pede por mim e que tão feliz fica por cada passo deste longo percurso.

Aos meus avôs e à minha avó Ana que lá, de onde acredito que me vejam, nos protejam a todos e nos acendam as luzes, guiando-nos no caminho da vida.

Ao André, pelas vezes em que me apoiou, incentivou, ouviu e pelo seu orgulho e confiança em mim.

Às minhas amigas de curso, que longas horas estudaram comigo, que tanto acreditaram em mim e que tanto me ensinaram. Sem o companheirismo e união tudo seria mais difícil.

Aos meus padrinhos de curso, os primeiros que me acompanharam, e acompanham. A Andreia prima-madrinha que sempre me disse, que é possível e que eu consigo. O Carlos, uma prova de que o nosso caminho está sempre em construção e devemos arriscar naquilo que nos traz mais felicidade.

Aos meus amigos de sempre, Maria e Rafael, pela nossa adolescência saudável, pelos momentos de descontração e por todas as boas gargalhadas que demos nos nossos lanches, pela possibilidade de conseguirmos desligar dos nossos mundos profissionais e sermos apenas jovens bem-dispostos e sempre dispostos uns para os outros.

Aos meus professores, a todos, desde o ensino primário até ao ensino superior. Hoje, a minha personalidade é, também, reflexo da educação escolar que me deram, do quanto acreditaram em mim e do quanto me estimularam a fazer mais e melhor.

À Professora Anabela Almeida, por me ter desafiado pela primeira vez, através de um trabalho interdisciplinar, a levantar a ponta do véu deste tema que me viria a apaixonar, por todo o trabalho que teve em me orientar e me ajudar, pela sua presença nesta odisseia.

Ao corpo clínico da clínica veterinária de Anadia, a todos quantos me apoiaram e ensinaram, em especial a Dr.^a Rita Campos, a minha eterna orientadora científica, pelos inúmeros estágios

que fiz consigo, pelos ensinamentos, pelos desafios, pela confiança que depositou em mim, muitas vezes maior que a minha autoconfiança. Sem dúvida uma inspiração, como médica veterinária, desde o tempo em que tratava os meus e já o fazia como se fossem seus. Por todo o apoio ao longo destes anos, por toda a experiência que pude ganhar na sua presença e por me transmitir a paixão de podermos ter o superpoder de tratar os animais e devolver-lhes qualidade de vida.

À Escola Universitária Vasco da Gama, docentes e não docentes, por esta caminhada conjunta, onde sempre me senti a Ana, uma pessoa, uma aluna e não, mais uma pessoa. Onde as nossas angústias podem ser expressas e, sempre que possível, atendidas. Pelo ensino de excelência e pela exigência, pois só com exigência podemos ser os melhores.

A todos os que se cruzaram na minha vida, que me deixaram um pouco de si, me ensinaram e me moldaram a personalidade que hoje tenho e que é o reflexo de todos e de todas as vivências.

Para terminar, deixo aquela que é a frase que me inspira “*Don’t dream your life, live your dreams*” (Mark Twain).

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
RESUMO	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. <i>CANNABIS SATIVA</i> E OS FITOCANABINÓIDES	5
2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA E TERMINOLOGIA.....	5
2.2. COMPOSIÇÃO QUÍMICA E FARMACOLÓGICA DA <i>CANNABIS SATIVA</i>	6
2.2.1. <i>O canabidiol</i>	8
2.2.2. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	9
3. O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	12
4. FITOCANABINÓIDES E SEU ENQUADRAMENTO LEGAL	17
4.1. ABORDAGEM HISTÓRICA DO ENQUADRAMENTO LEGAL DA <i>CANNABIS SATIVA</i>	19
5. USO MEDICINAL DE CANÁBIS E CANABINÓIDES	21
5.1. FORMULAÇÕES MEDICINAIS COM CANABINÓIDES	21
5.2. POTENCIAIS INDICAÇÕES OU USOS RECOMENDADOS NO ÂMBITO DA MEDICINA VETERINÁRIA	24
5.3. SEGURANÇA E TOXICIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO CBD	29
6. CANÁBIS COMO ALIMENTO	30
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Alguns dos principais compostos fitoquímicos da planta Cannabis sativa (Δ^9-THC - tetrahydrocannabinol). Adaptado de Breijyeh et al., 2021.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 2: Síntese de Δ^9-THC e CBD a partir do CBGA (Δ^9-THC- Δ^9-tetrahydrocannabinol; CBD - canabidiol; CBGA - ácido canabigerólico). Adaptado de Taura et al., 2017.</i>	<i>8</i>
<i>Figura 3: Moléculas endocanabinóides conhecidas. Adaptado de Breijyeh et al, 2021.....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 4: Ligação dos endocanabinóides e Δ^9-THC aos recetores canabinóides. 2-AG- 2-araquidonoilglicerol, AEA- anandamida, Δ^9-THC - tetrahydrocannabinol, CB1R- recetor canabinóide 1, CB2R- recetor canabinóide 2. Adaptado de Breijyeh et al, 2021.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 5: O sistema endocanabinóide, os seus recetores, respetiva distribuição, moléculas e enzimas envolvidas. (CB1R – recetor canabinóide 1, CB2R – recetor canabinóide 2, TRVP – recetor vanilóide de potencial transitório, PPAR – recetor ativado por proliferador de peroxissoma, 5-HT – recetor 5-hidroxitriptamina, AEA – anandamida, 2- AG – 2-araquidonoilglicerol, NAPE-PLD – araquidonoil fosfatidiletanolamina-fosfolipase D, NAT – N-acetiltransferase, FAAH – amida hidrolase dos ácidos gordos, DAGL – diacil-glicerol lípase, MAGL – monoacilglicerol)(https://cbddoghealth.com/whats-an-endocannabinoid-system-and-why-is-it-important/). Adaptado de Aizpurua-Olaizola et al., 2017.....</i>	<i>17</i>

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1: Caracterização farmacocinética de algumas formulações contendo fitocanabinóides estudadas em animais.....</i>	<i>10</i>
--	-----------

<i>Tabela 2: Formulações contendo canabinóides.....</i>	<i>23</i>
---	-----------

<i>Tabela 3: Estudos efetuados com derivados de Cannabis sativa com interesse veterinário e as respectivas aplicações.....</i>	<i>27</i>
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG – 2-araquidonoilglicerol
5-HT_{1A} – 5-hidroxitriptamina 1A
5-HT_{3A} – 5-hidroxitriptamina 3A
AA – Ácido araquidónico
ACM – Autorização de colocação no mercado
AEA – Anandamida
AIM – Autorização de introdução no mercado
AO – Amida de ácido oleico
AUC – Área abaixo da curva
BID – Do inglês “twice a day”
CB1R – Recetor canabinóide 1
CB2R – Recetor canabinóide 2
CBC – Canabicromeno
CBD – Canabidiol
CBDA – Ácido canabidiólico
CBE – Canabielsoína
CBG – Cannabigerol
CBGA – Ácido canabigerólico
CBL – Canabiciolol
CBN – Canabinol
CBND – Canabinodiol
CBT – Canabitriol
CBV – Canabivarina
Cmax – Concentração máxima
DAGL – Diacil-glicerol lípase
DGAIEC – Direção Geral das alfândegas e dos impostos especiais sobre o consumo
DGAV – Direção geral de alimentação e veterinária
DL – Decreto de lei
DL₅₀ – Dose letal 50
EFSA – Autoridade europeia de segurança alimentar
EMA – Agência europeia do medicamento
EtNH₂ – Etanolamina
Ex.º – Exemplo
FAAH – Amida hidrolase dos ácidos gordos
GACP – Do inglês “Guideline on good agricultural and collection practice”
GNR – Guarda Nacional Republicana
GPR55 – Recetor acoplado à proteína G 55
h – Hora
IFAP – Instituto de financiamento de Agricultura e Pescas

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

Kg – Quilograma

LPC – Laboratório da polícia científica

m – Metro

MAGL – Monoacilglicerol

mg – Miligrama

Min – Minuto

mL – Mililitro

MRT – Tempo médio de residência

NADA – N-araquidonoildopamina

2-AGE – 2-araquidonoil gliceril éter

NAPE-PLD – Araquidonoil fosfatidiletanolamina-fosfolipase D

NAT – N-acetiltransferase

Ng – Nanograma

Nº – Número

OTM – Oral transmucoso

PJ – Polícia judiciária

PO – *Per os*

PPAR α – Recetor *ativado* por proliferador de peroxissoma α

PPAR γ – Recetor *ativado* por proliferador de peroxissoma γ

PSP- Polícia de Segurança Pública

SID – Do inglês “Once daily”

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SNC – Sistema nervoso central

$t_{1/2}$ – Tempo de semivida de eliminação

Tmax – Tempo no qual se obtém a concentração máxima

TRP – Recetor de potencial transitório

TRPA1 – Recetor de anquirina de potencial transitório 1

TRVP1 – Recetor vanilóide de potencial transitório tipo 1

TRVP2 – Recetor vanilóide de potencial transitório tipo 2

TRVP3 – Recetor vanilóide de potencial transitório tipo 3

TRVP4 – Recetor vanilóide de potencial transitório tipo 1

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Δ^9 -THC – Δ^9 -Tetrahidrocanabinol

Δ^9 -THCA – Δ^9 -Ácido tetrahidrocanabinólico

Δ^9 -THCV – Δ^9 -Tetrahidrocanabivarina

μ g – Micrograma

Uso dos derivados de *Cannabis sativa* na Medicina Veterinária: alimento ou medicamento?

Ana Filipa Oliveira^a, Rita Campos^b, Anabela Almeida^{a, c}

^a Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG)/ Departamento de Ciências Veterinárias, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário - Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (anafveoliveira@hotmail.com, anabela.almeida@euvq.pt)

^b Clínica Veterinária de Anadia, Avenida das Laranjeiras, edifício choupal, bloco A R/C, esquerdo, 3780-202 Anadia, Portugal (geral@vetanadia.pt)

^c *Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Translational Research* (CIBIT), Universidade de Coimbra, Edifício do ICNAS, Polo 3, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal (anabela.almeida@euvq.pt)

RESUMO

A planta *Cannabis sativa* é reconhecida pelos seus diversos usos há milhares de anos. Para além do uso industrial, com o avanço da ciência, as suas propriedades medicinais têm sido evidenciadas graças à descoberta dos seus constituintes fitoterapêuticos. Recentemente, a aplicação destes compostos, designados por fitocanabinóides, tem sido amplamente discutida na saúde humana, e também no âmbito da medicina veterinária.

Os dois principais componentes com potencial terapêutico são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), que são também os mais abundantes nas plantas do género *Cannabis spp.*

A evolução do conhecimento sobre os fitocanabinóides deve-se também à descoberta do sistema endógeno denominado sistema endocanabinóide. Este é um sistema complexo constituído por três componentes: 1) ligandos endógenos, 2) recetores endógenos e 3) enzimas responsáveis por degradar e sintetizar os ligandos. A compreensão deste sistema é fundamental para entender a ação dos fitocanabinóides, pois percebeu-se que, para além dos canabinóides endógenos, os fitocanabinóides também se ligam a estes recetores, com ações semelhantes.

Na medicina veterinária, a sua ação tem sido estudada em algumas patologias, tais como, osteoartrite, oncologia, doenças parasitárias, nomeadamente malária e ectoparasitas, tendo sido também estudadas as suas propriedades antimicrobianas.

Em Portugal, atualmente, já existe autorização de utilização de dois medicamentos e de uma preparação, contendo Δ^9 -THC e CBD, para uso humano. Contudo, relativamente à medicina veterinária não estão autorizados suplementos alimentares contendo fitocanabinóides, nem fármacos disponíveis. Apenas o uso das sementes de cânhamo (seja inteira, como farinha ou sob a forma de óleo) está reconhecido pela Agência Europeia de Segurança Alimentar.

Dada a atualidade do tema, e considerando o interesse crescente, à semelhança do que acontece no âmbito da medicina humana, esta revisão reveste-se de elevada pertinência, como forma de contribuir para análise e discussão dos principais aspetos relacionados com a eficácia e segurança destas formulações, bem como o seu enquadramento legal aplicável nas várias vertentes de utilização.

Palavras-chave: Δ^9 -tetrahydrocannabinol; Canabidiol; *Cannabis spp.*; Fitocanabinóides; Medicina veterinária

ABSTRACT

The *Cannabis sativa* plant has been recognized for its diverse uses for thousands of years. Due to the advance of science and the discovery of phytotherapeutic constituents, its medicinal properties have been highlighted, in addition to industrial use. Lately, the use of these constituents called phytocannabinoids has been widely discussed in human health, and in the veterinary medicine scope.

The two main components with therapeutic potential are Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD), which are also the most abundant in *Cannabis spp* plants.

The evolution of knowledge about phytocannabinoids is partly due to the discovery of the endogenous system called the endocannabinoid system. This is a complex system consisting of three components: 1) endogenous ligands, 2) endogenous receptors and 3) enzymes responsible for degrading and synthesizing the ligands. Understanding this system is essential to comprehend the action of phytocannabinoids, as it was realized that in addition to endogenous cannabinoids, phytocannabinoids can also bind and have a similar action.

In veterinary medicine, phytocannabinoids has been studied in some pathologies, such as osteoarthritis, oncology, parasitic diseases, like malaria and ectoparasites, and their antimicrobial properties have also been discussed.

In Portugal, the human use of two medicines and one preparation containing Δ^9 -THC and CBD have been authorized. However, there is no authorized veterinary medicinal product or food supplements comprising phytocannabinoids available for veterinary use. Only the use of hemp seeds (either whole, as flour or in the form of oil) is currently recognized by the European Food Safety Agency.

Considering the growing interest in this topic, similarly to human medicine, this review emphasizes relevant aspects related to phytocannabinoids thus contributing to the analysis and discussion of effectiveness and safety issues related to these formulations, as well as its legal framework.

Keywords: Δ^9 -tetrahydrocannabinol; Cannabidiol; *Cannabis spp*; Phytocannabinoids; Veterinary medicine

1. Introdução

O uso de *Cannabis sativa* remonta a épocas milenares (LI, 1974). Com o avanço da ciência perceberam-se as qualidades terapêuticas desta planta, associadas aos seus compostos – os fitocanabinóides (Arruza et al., 2017).

Recentemente, graças aos avanços no conhecimento sobre estes compostos, à descoberta do sistema endocanabinóide, e também devido à falta de resposta das terapêuticas convencionais, o uso de fitocanabinóides tem sido amplamente discutido, na medicina humana e também no âmbito da medicina veterinária, tendo surgido potenciais aplicações, para os animais de companhia (Gamble et al., 2018).

A *Cannabis sativa* foi inicialmente utilizada no âmbito da indústria, em virtude da sua aptidão para produção de fibras para confecção (LI, 1974). Atualmente, o seu uso é considerado, sobretudo, pelas propriedades das suas sementes, as quais constituem uma fonte de proteína para a alimentação animal, principalmente na indústria pecuária (della Rocca & Di Salvo, 2020).

Quanto ao seu potencial terapêutico, no âmbito da medicina veterinária existem estudos em várias patologias, com diferentes abrangências, tendo sido evidenciada a sua utilização em osteoartrite (Brioschi et al., 2020; Gamble et al., 2018; Philpott, O'Brien, & McDougall, 2017), epilepsia (Hill et al., 2013; Mogi & Fukuyama, 2019), oncologia (Andradas et al., 2021; Bianco et al., 2020; Henry, Shoemaker, Prieto, Hannon, & Wakshlag, 2020), doenças parasitárias, nomeadamente malária (Akinola et al., 2018) e ectoparasitas como, *Rhipicephalus microplus* (Nasreen et al., 2020). Foram-lhe atribuídas também propriedades antimicrobianas (Ali, Almagboul, Khogali, & Gergeir, 2012; Marini et al., 2018). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde reviu as diversas aplicações do canabidiol (CBD) e reconheceu que existem evidências no controlo de espasmos e convulsões epiléticas, não tendo sido demonstrado potencial abusivo nem de dependência.

Contudo, para se perceber o mecanismo de ação dos fitocanabinóides é necessário compreender o papel do sistema endocanabinóide. Este é um sistema fisiológico que existe em todos os animais, exceto nos insetos, e que se desenvolveu a par com o sistema nervoso (Silver, 2019). Este sistema, de elevada complexidade, compreende na sua constituição ligandos endógenos, os endocanabinóides, recetores canabinóides e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides (Lu & Mackie, 2017). Com o avanço dos estudos, torna-se difícil definir este sistema, devido ao crescente número de potenciais componentes, acreditando-se também que esta definição possa evoluir nos próximos anos (Di Marzo & Piscitelli, 2015).

Dada a atualidade do tema, e considerando o interesse crescente, à semelhança do que acontece no âmbito da medicina humana, esta revisão reveste-se de elevada pertinência como forma de contribuir para análise e discussão dos principais aspetos relacionados com a eficácia e segurança destas formulações, bem como o seu enquadramento legal aplicável nas várias vertentes de utilização.

2. *Cannabis sativa* e os fitocanabinóides

2.1. Perspetiva histórica e terminologia

O uso de cânábis remonta a milhares de anos, no período neolítico, na Ásia. Contudo, apesar de muitos autores defenderem a localização geográfica na Ásia, tal não é possível comprovar, pois o seu cultivo disseminou-se pelo Mundo. Para além disso, parece haver dificuldades em perceber se as variedades são silvestres ou se por outro lado foram importadas sementes de cânhamo para o seu cultivo. Não obstante, a sua utilização permanece até aos dias de hoje. Inicialmente, foi-lhe atribuído uso no âmbito da produção de fibras para a confeção de roupas, depois estendeu-se à produção de óleo através das suas sementes, à utilização das raízes e finalmente das folhas e dos frutos com aplicação na medicina (LI, 1974).

A *Cannabis sativa* é uma planta arbustiva com flor, de crescimento rápido e que apresenta um a dois metros de altura, pertencente ao género *Cannabis* e família *Cannabaceae*. *C. sativa* é comumente conhecida como cânhamo, cânábis ou maconha (Breijyeh, Jubeh, Bufo, Karaman, & Scrano, 2021)

Existem várias preparações de *C. sativa* que podem ser inaladas, fumadas ou ingeridas; a mais comum é a “maconha” ou “marijuana” (copas de flores secas e esmagadas, caules e folhas de *C. sativa*) e o “haxixe” (resinas dos topos floridos da planta *C. sativa* (Breijyeh et al., 2021). Desde 1961, o direito internacional definiu a planta de cânábis como “qualquer planta do género *Cannabis*”, para incluir as espécies *Cannabis indica* e *Cannabis sativa* e qualquer variedade descoberta no futuro (Nações Unidas, 1961; EMCDDA, 2018).

Os termos “Cânhamo” e “Cânábis” são sinónimos, no entanto, o termo cânhamo apresenta uma conotação com a planta, como um vegetal, os seus produtos de fibras, matérias-primas e até de ordem gastronómica (ex.º biscoitos com sementes de cânhamo), o termo “Cânábis” está, por sua vez, conotado com a utilidade medicinal e recreativa da planta (della Rocca & Di Salvo, 2020).

As “Sementes de cânhamo” são as que estão na origem da planta *Cannabis sativa* constituídas por proteínas, hidratos de carbono e óleo, contendo também aminoácidos como arginina, glutamato, enxofre, cistina e metionina (Callaway, 2004; della Rocca & Di Salvo, 2020). O “Óleo de semente de cânhamo” (também chamado de “óleo de cânhamo”), produzido por prensagem a frio das sementes, é usado em formulações cosméticas para cuidados com o corpo e como alimento; não deve ser confundido com o óleo produzido pela destilação de botões e folhas, que contém quantidades muito maiores de canabinóides do que o “óleo de semente de cânhamo” (EFSA, 2011). O “Óleo de semente de cânhamo” é constituído maioritariamente por ácidos gordos polinsaturados, nomeadamente ácido linoleico e ácido α -linolénico, que constituem 90% deste óleo (della Rocca & Di Salvo, 2020). Por outro lado, “Óleo de canabidiol” foi definido por VanDolah, Bauer, & Mauck, 2019 como “produtos com baixo teor de

tetrahidrocanabinol derivados da *Cannabis sativa*". É extraído das flores e folhas da planta de Canábis e a sua composição é maioritariamente canabidiol (CBD) e β -cariofileno em conjunto com outros fitocanabinóides e terpenóides em menor quantidade. O seu teor em Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) é inferior a 0,3% e contém níveis de CBD superiores aos existentes na planta, pois ocorre enriquecimento pós extração (VanDolah, Bauer, & Mauck, 2019).

A "Canábis medicinal" é a formulação de canábis, com enquadramento legal para fins medicinais, contendo ou não Δ^9 -THC. De acordo com Lei n.º 33/2018 de 18 de julho são *"Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, o óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábis"*, por seu lado, *"Uso para fins medicinais"* refere-se à *"utilização dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, quando prescritas por médico, mediante receita médica especial, com o objetivo de explorar as suas propriedades medicinais"* (Assembleia da República, 2018).

Adicionalmente, "Canábis industrial", diz respeito a *"plantas de canábis com teor em Δ^9 -THC inferior a 0,2% cultivadas com fins industriais, de produção de fibras ou matérias-primas"* (ECCMDA, 2018).

Os "Suplementos alimentares" neste contexto também se encontram definidos legalmente, pelo decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho como *"os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida"* (Ministério da Agricultura, 2003).

2.2. Composição química e farmacológica da *Cannabis sativa*

A planta *Cannabis sativa* é muito rica em compostos fitoquímicos e contém mais de 560 compostos conhecidos, tendo sido identificados mais de 120 canabinóides na literatura (Breijyeh et al., 2021). Os seus compostos químicos são diversos, além dos fitocanabinóides, contém também terpenos, flavonoides, aminoácidos, ácidos gordos, vitaminas e minerais (della Rocca & Di Salvo, 2020). Os canabinóides são conhecidos pelos seus efeitos fisiológicos e psicogénicos e podem classificar-se em três grupos de acordo com sua proveniência: fitocanabinóides, canabinóides da planta canábis, canabinóides sintéticos produzidos em laboratório e que mimetizam os efeitos dos endocanabinóides e endocanabinóides, moléculas produzidas pelo próprio organismo (Grotenhermen, 2006). Os principais constituintes químicos da *Cannabis sativa* são os fitocanabinóides, que compreendem um grupo de compostos fenólicos terpénicos de 21 carbonos (C21), ou 22 carbonos (C22) para as formas de carboxilato, predominantemente

produzidos na planta. Esta também contém uma ampla gama de terpenos não canabinóides e outros compostos fenólicos (Breijyeh et al., 2021).

O Δ^9 -THC (Figura 1 [1]) e o CBD (Figura 1 [2]) são os dois fitocannabinóides mais conhecidos, mas outros compostos se destacam como o canabinol (CBN) (Figura 1 [3]), canabigerol (CBG) (Figura 1 [4]), canabicromeno (CBC) (Figura 1 [5]) e o ácido tetrahydrocanabinólico (Δ^9 -THCA) (Breijyeh et al., 2021).

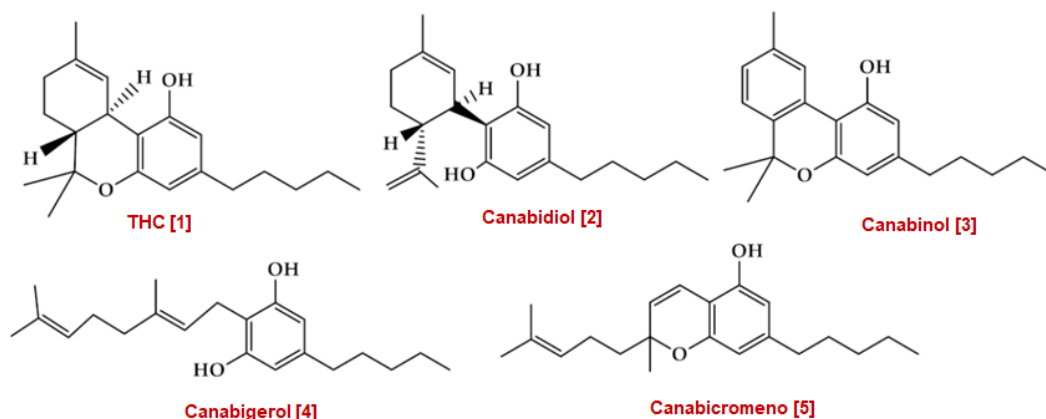


Figura 1: Alguns dos principais compostos fitoquímicos da planta *Cannabis sativa* (Δ^9 -THC - tetrahydrocanabinol). Adaptado de Breijyeh et al., 2021.

Foram também identificados outros compostos, nomeadamente, o canabinodiol (CBND), a canabielsoína (CBE), o canabiciol (CBL), o canabitril (CBT) (Mahmoud A. ElSohly, Mohamed M. Radwan, Waseem Gul, Suman Chandra, 2017), a tetrahydrocanabivarina (Δ^9 -THCV), e a canabivarina (CBV) (Bielawiec, Harasim-Symbor, & Chabowski, 2020).

O ácido canabigerólico (CBGA) é um precursor, que por descarboxilação mediada por sintase do ácido tetrahydrocanabinólico (Δ^9 -THCA) e do ácido canabidiólico (CBDA), e posteriormente por uma reação não enzimática, é transformado em Δ^9 -tetrahydrocanabinol e em canabidiol (Figura 2) (Taura et al., 2007).

Para além dos dois compostos mais estudados, são conhecidas ações para alguns dos restantes compostos. O canabigerol (Figura 1 [4]) tem potencial para estimular o apetite, e é agonista do recetor canabinóide 1 (CB1R) e recetor canabinóide 2 (CB2R) (Bielawiec et al., 2020). O CBN (Figura 1 [3]) é um metabolito oxidado do Δ^9 -THC, é agonista dos recetores CB1R e CB2R e está associado a hiperfagia. Em relação à tetrahydrocanabivarina (Δ^9 -THCV) é um elemento não psicoativo que causa hipofagia, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da concentração de glicose plasmática em jejum e diminuição do ganho de peso, pondera-se também que possa haver ação em diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (Bielawiec et al., 2020).

A CBV apresenta potente ação anticonvulsivante (Hill et al., 2013), e tem afinidade para o recetor vanilóide de potencial transitório tipo 1 (TRPV 1) e recetor vanilóide de potencial transitório tipo 2 (TRPV 2), inibe, no entanto, o recetor acoplado à proteína G 55 (GPR55) (Bielawiec et al., 2020).

O CBC (Figura 1[5]), possui baixa afinidade para os recetores CB1R e CB2R, sendo agonista do recetor de anquirina de potencial transitório 1 (TRPA1) (Bielawiec et al., 2020).

Para além de todos estes, existem muitos mais fitocanabinóides, a maioria dos quais continua sem ser completamente conhecido e em estudo até que se percebam os potenciais terapêuticos e tóxicos (Ritter, Zadik-Weiss, Almogi-Hazan, & Or, 2020).

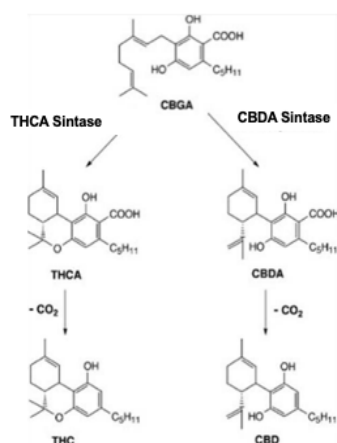


Figura 2: Síntese de Δ^9 -THC e CBD a partir do CBGA (Δ^9 -THC- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; CBD - canabidiol; CBGA - ácido canabigerólico). Adaptado de Taura et al., 2017.

2.2.1. O canabidiol

O CBD é um composto fenólico terpénico de 21 carbonos (Figura 1 [2]), que é formado após a descarboxilação de um precursor do ácido canabidiólico. Este fitocanabinóide é geralmente bem tolerado e apresenta um bom perfil de segurança (Taura et al., 2007). Os efeitos adversos conhecidos, podem ser resultado de interações medicamentosas entre o CBD e os medicamentos utilizados no tratamento de outras patologias (WHO, 2018).

É um componente sem ação psicotrópica, com afinidade para vários recetores, cuja ação depende do tecido onde se encontra (Bielawiec et al., 2020).

Quanto à biodisponibilidade oral, Samara & Bialer (1988) referem que não é mensurável, devendo dar-se preferência a outras vias de administração, nomeadamente endovenosa ou oral transmucoso (OTM) (Tabela 1) (Brioschi et al., 2020). No entanto, outros estudos apontam que a infusão oral tem 100% de biodisponibilidade relativa e que é também uma via de administração a ter em conta (Bartner, McGrath, Rao, Hyatt, & Wittenburg, 2018). A baixa biodisponibilidade

oral, pode dever-se ao efeito de primeira passagem hepática. As formulações de óleo aparentam ter maior biodisponibilidade e tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$). Deve dar-se preferência a administrações em jejum e de 12 em 12 horas para garantir a eficácia (della Rocca & Di Salvo, 2020). Estudou-se a hipótese da via transdérmica que se revelou menos eficaz, uma vez que ocorre acumulação do CBD no extrato córneo da pele o que dificulta a sua penetração nos extratos mais profundos e consequentemente a sua distribuição (Tabela1) (Bartner et al., 2018).

Alguns estudos de toxicidade apontam o CBD como potencial hepatotóxico (Ewing et al., 2019; Vaughn, Kulpa, & Paulonis, 2020). A grande maioria, apresenta dados que refletem o aumento da fosfatase alcalina (Ewing et al., 2019; Gamble et al., 2018; Vaughn et al., 2020). No entanto, apesar destes dados, o uso CBD apresenta-se mais seguro que a utilização de Δ^9 -THC (Vaughn et al., 2020). Vaughn, Kulpa, & Paulonis (2020) compararam a utilização de placebo vs CBD vs CBD + Δ^9 -THC em doses crescentes, e concluíram que a segurança do CBD foi equivalente à do placebo. O CBD mostrou-se seguro em doses entre 2 mg/kg e 62 mg/kg (Vaughn et al., 2020).

2.2.2. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

O Δ^9 -THC (Figura 1 [1]) não ocorre em concentrações significativas em plantas de *Cannabis sativa*. A planta sintetiza principalmente a forma de ácido carboxílico, ácido Δ^9 -tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA), a partir do ácido canabigerólico (Figura 2) (Taura et al., 2007). O Δ^9 -THCA é termicamente instável e pode ser rapidamente descarboxilado em Δ^9 -THC quando exposto ao calor; esta conversão também pode ocorrer espontaneamente durante o armazenamento. Pode extrair-se da planta quando esta é submetida a altas temperaturas (WHO, 2018). O Δ^9 -THC tem potencial muito baixo para produzir efeitos letais. À semelhança do CBD, o Δ^9 -THC também sofre a primeira passagem hepática, podendo levar a uma menor biodisponibilidade, no entanto, existem alternativas como a via OTM, vaporização ou endovenosa (Tabela 1)(Lucas, Galettis, & Schneider, 2018) Após a administração oral, a dose letal média (DL50) é de 800 mg / kg em ratos, doses inferiores ou iguais a 3.000 mg / kg em cães e 9.000 mg / kg em macacos (Grotenhermen, 2004). A dose letal calculada para seres humanos de 70 kg seria de aproximadamente 4000 mg, mas, segundo a WHO, não será uma dose alcançável por ingestão, vaporização ou fumo. Estudos *in vitro* e *in vivo* em animais demonstram que altas doses de Δ^9 -THC podem modular o sistema imunológico de forma complexa (WHO, 2018). Pode causar hiperfagia, aumento de adipogénese, diminuição da lipólise e consequente acumulação de gordura. Tem afinidade para os vários recetores conhecidos, nomeadamente, CB1R e CB2R, GPR55, 5-hidroxitriptamina 3A (5-HT_{3A}), TRVP 2, recetor vanilóide de potencial transitório tipo 3 (TRVP 3), e recetor vanilóide de potencial transitório tipo 4 (TRVP4) (Bielawiec et al., 2020).

Tabela 1: Caracterização farmacocinética de algumas formulações contendo fitocanabinóides estudadas em animais.

Estudo/referência	Espécie animal	Composição	Dose /Via	Farmacocinética
(Bartner et al., 2018)	Cães	CBD creme dérmico	10/20 mg/kg/dia, transdérmico	Cmax: 74,3 ± 127,2 / 277,6 ± 476 ng/mL t _{1/2} : Não determinado. Biodisponibilidade relativa: 8,6% / 9,9%
		Óleo CBD cápsulas	10/20 mg/kg, PO	Cmax: 346,3 ± 158,7 / 578,1 ± 287,1 ng/mL t _{1/2} : 95,4 ± 29,2/ 115,9 ± 88,6 min. Biodisponibilidade relativa: 70,1% / 54,7%
		Óleo CBD infusão oral	10/20 mg/kg, PO	Cmax: 624 ± 164,3 / 845,5 ± 262,2 ng/mL t _{1/2} : 199,7 ± 55,9/ 127,5 ± 32,2 min. Biodisponibilidade relativa: 100% / 100%
(Chicoine et al., 2020)	Cães	CBD / Δ ⁹ -THC /CBC	2 mg/kg CBD + 0,1mg/kg Δ ⁹ -THC + 0,4 mg/kg CBC, OTM	Cmax: 213 ± 49 / 17,5± 5,5 / 17,7 ± 5,4 ng/mL t _{1/2} : 180 ± 30 /96 ± 24/ 126±132 min.
			5 mg/kg CBD + 0,25 mg/kg Δ ⁹ -THC + 1mg/kg CBC, OTM	Cmax: 838 ± 304 / 67,6± 20,3 / 100,9 ± 30,3 ng/mL t _{1/2} : 156 ± 24 /114 ± 30/ 96 ± 24 min.
			10 mg/kg CBD + 0,5 mg/kg Δ ⁹ -THC + 2 mg/kg CBC, OTM	Cmax: 1868 ± 698 / 138,3 ± 56,4 / 191,6 ± 87,0 ng/mL t _{1/2} : 138 ± 12 /114 ± 12/ 114±12 min.
(Deabold, Schwark, Wolf, & Wakshlag, 2019)	Cães	CBD + CBDA	Cães: 2 mg/kg, PO; Comprimido	Cmax: 301 ± 63 ng/mL t _{1/2} : 60 ± 12 min
	Gatos		Gatos: 2 mg/kg PO; Óleo de peixe	Cmax: 43 ± 9 ng/mL t _{1/2} : 90 ± 6 min
(Fernández-trapero, Pérez-díaz, Espejo-	Cães		3 pulverizações sublinguais: Dose única	CBD: Cmax: 10,5 ng/mL Δ ⁹ -THC: Cmax: 18,5 ng/mL

porras, de Lago, & Fernández-ruiz, 2020)		CBD + Δ^9 -THC + 11-hydroxy-THC (Sativex®)	3 pulverizações sublinguais: múltipla dose	CBD: Cmax: 15,2 ng/mL Δ^9 -THC: Cmax: 24,5 ng/mL
(Gamble et al., 2018)	Cães	CBD (óleo)	2 mg/kg PO	Cmax: 102 ng/mL $t_{1/2}$: 252 min
	Cães		8 mg/kg PO	Cmax: 591 ng/mL $t_{1/2}$: 252 min
(Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019)	Cães	Δ^9 -THC (20%) + CBD (0,5%) (Bedrocan®)	1,5 mg/kg Δ^9 -THC + 0,037 mg/kg CBD	Jejum: Cmax: 24 ng/mL; $t_{1/2}$: 104,4 min Com alimentos: Cmax: 7,1 ng/mL; $t_{1/2}$: 111,6 min Nota: Valores referentes apenas ao Δ^9 -THC.

CBC – canabicromeno; CBD – canabidiol; CBDA – ácido canabidiólico; Cmax – concentração máxima; kg – quilograma; mg – miligrama; min – minuto; mL – mililitro; ng – nanograma; OTM – oral transmucoso; PO – “per os”; $t_{1/2}$ – tempo de semivida de eliminação; Δ^9 -THC – tetrahydrocannabinol.

Nota: os valores descritos referem-se à média e desvio padrão.

3. O sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é considerado um sistema fisiológico, que surge associado a algumas das principais funções do organismo (Aizpurua-Olaizola et al., 2017). Todas as espécies animais, à exceção dos insetos, possuem na sua constituição fisiológica e a par com o sistema nervoso, o sistema endocanabinóide (Silver, 2019). Este sistema tem uma grande importância, por ser um dos pontos-chave na manutenção da homeostasia e tornou-se, por isso, um alvo farmacológico (Atalay, Jarocka-karpowicz, & Skrzydlewska, 2020). Tem a capacidade de interagir com a fisiologia e a patologia do sistema nervoso central e periférico (Maccarrone et al., 2015). Relaciona-se com diversos processos fisiológicos e patológicos, tais como a plasticidade cerebral, a memória, a aprendizagem, a inflamação, a regulação do apetite, a digestão, a sucção do neonato, a termogénese, a regulação do stress, emoções e vícios, entre outros (Aizpurua-Olaizola et al., 2017).

O sistema endocanabinóide é constituído por ligandos endógenos, os endocanabinóides, recetores canabinóides e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides (Lu & Mackie, 2017).

Os endocanabinóides são moléculas de estrutura lipídica que se ligam a recetores canabinóides (Lu & Mackie, 2017). Os mais conhecidos são a N-araquidonoiletanolamina/anandamida (AEA) (Figura 3 [7]) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Figura 3 [8]) são sintetizados a partir de precursores membranas e apenas sob estímulo. A AEA é sintetizada pelas enzimas araquidonoil fosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD) e N-acetiltransferase (NAT), sendo degradada pela amida hidrolase dos ácidos gordos (FAAH) e resulta em ácido araquidónico (AA) e etanolamina (EtNH₂); e 2-AG, que é sintetizado por diacil-glicerol lípase (DAGL) e degradado pela monoacilglicerol lípase (MAGL) ou FAAH - resultando em AA e glicerol (Fonseca et al., 2013). Recentemente, outras moléculas também foram consideradas como endocanabinóides, como N-araquidonoildopamina (NADA), (Figura 3 [9]), 2-araquidonoil gliceril éter (2-AGE), (Figura 3 [10]), O-araquidonoliletanolamina (Figura 3 [11]), e amida de ácido oleico (AO) (Figura 3 [12]) (Almogi-Hazan & Or, 2020; Breijyeh et al., 2021; Iannotti, Di Marzo, & Petrosino, 2016).

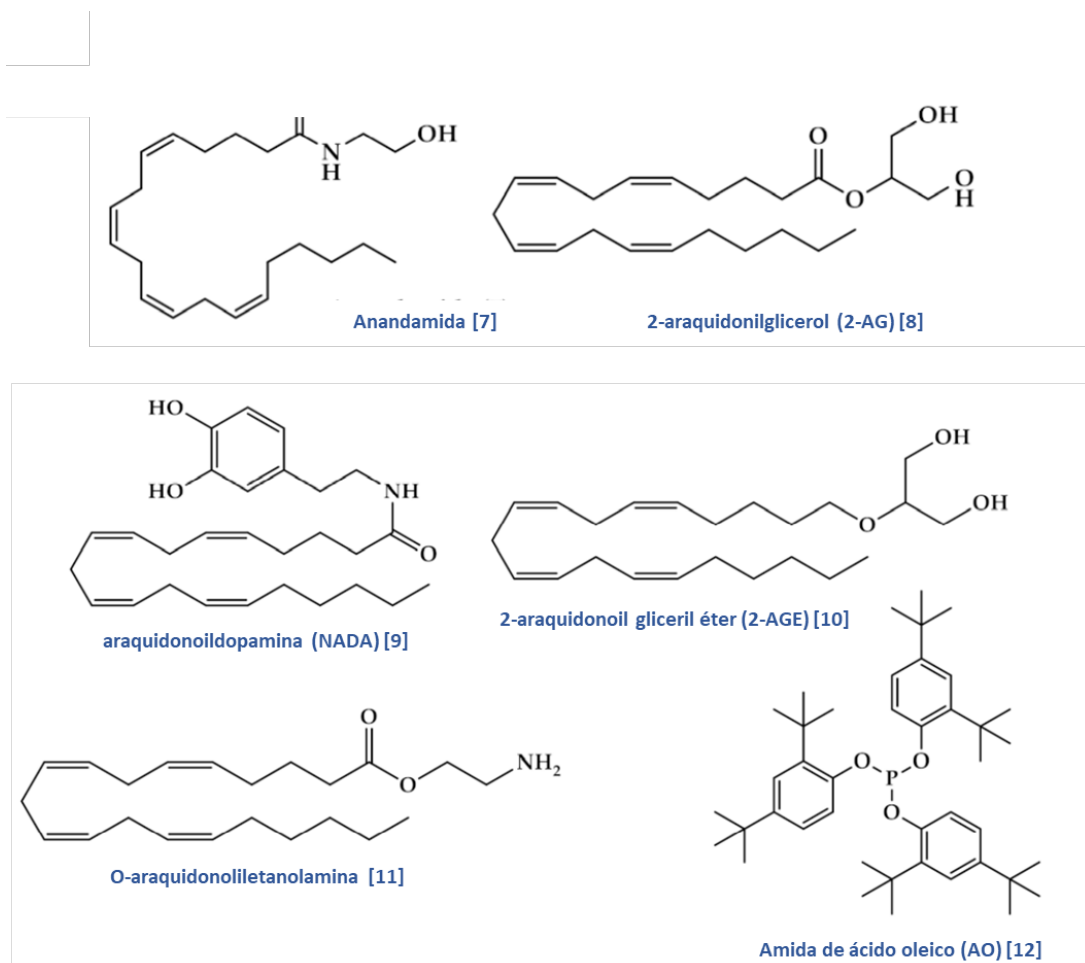


Figura 3: Moléculas endocanabinóides conhecidas. Adaptado de Breijyeh et al, 2021.

Neste sistema são conhecidos dois recetores principais, que pertencem à família de recetores acoplados à proteína G, o CB1R e o CB2R. Há estudos que revelaram outros elementos que atuam neste sistema como recetores, destacando-se os canais do recetor de potencial transitório (TRP) (Lu & Mackie, 2017), dentro destes, o recetor vanilóide de potencial transitório tipo 1, 2, 3 e 4 (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4), o GPR55 (Aizpurua-Olaizola et al., 2017) e os recetores ativados por proliferadores de peroxissoma α e γ (PPAR α e PPAR γ) (Galiazzo et al., 2018; Lu & Mackie, 2017) e recetores de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Stanzani et al., 2020). Os recetores apresentam ampla distribuição, sendo o CB1R maioritariamente associado ao sistema nervoso central, mas também no coração, vasos sanguíneos, fígado, pulmão, sistema digestivo, tecido adiposo e células espermáticas (onde aparece maioritariamente expresso e responsável por mediar os efeitos psicogénicos da canábis) e o CB2R está presente em maior quantidade em órgãos e tecidos periféricos, associado maioritariamente ao sistema imunitário, baço e amígdalas (Figura 5) (Breijyeh et al., 2021; Fonseca et al., 2013; Silver, 2019). A AEA tem elevada afinidade para CB1R em comparação com CB2R, enquanto 2-AG tem afinidade moderada para CB1R e CB2R. O Δ^9 -THC exógeno é um agonista parcial CB1R e CB2R,

enquanto CBD apresenta uma baixa afinidade para esses recetores (Breijyeh et al., 2021). O agonista 2-AG apresenta elevada afinidade para CB1R e CB2R, enquanto que a AEA apresenta baixa afinidade para CB1R e muito baixa para CB2R, no entanto ativa o TRP e os PPAR α e γ (Lu & Mackie, 2017).

O recetor CB1R foi encontrado na lâmina própria e nas células epiteliais em todo o trato digestivo. O recetor CB2R foi encontrada nos mastócitos e células imunitárias da lâmina própria, nos vasos sanguíneos (maioritariamente do intestino delgado) e nas células do músculo liso (intestino delgado > piloro > intestino grosso). O GPR55 foi igualmente encontrado maioritariamente na lâmina própria e em células do músculo liso. O recetor PPAR α encontra-se expresso nos vasos sanguíneos, nas células musculares lisas e células da glia do plexo mioentérico (Galiazzo et al., 2018). Diversos estudos associam a distribuição do CB1R ao SNC, com uma elevada expressão no córtex cerebral e cerebelar, *cornu ammonis*, giro dentado do hipocampo, globo pálido, substância cinzenta da medula espinal e gânglios das raízes dorsais (Freundt-Revilla, Kegler, Baumgärtner, & Tipold, 2017).

No cão, nos gânglios cervicais caninos C6-C8 podemos encontrar o CB1R em neurónios e células da glia, e o CB2R em neurónios, na membrana citoplasmática de células de Schwann e no endotélio e células musculares lisas dos vasos sanguíneos. O GPR55 foi ainda encontrado disperso no citoplasma de neurónios e de células da glia, por outro lado o PPAR α foi encontrado disperso no citoplasma de células da glia e no endotélio de vasos sanguíneos. O TRVP1 encontrou-se disperso no citoplasma de neurónios e células da glia (Chiocchetti et al., 2019).

Em gatos estudou-se a presença de recetores ao nível do trato gastrointestinal, concluindo-se que existem recetores distribuídos ao longo de todo o trato gastrointestinal felino, onde foram encontrados os cinco tipos de recetores. O CB1R foi identificado nas células da mucosa gástrica, células enteroendócrinas, membrana das células caliciformes e mastócitos da lâmina própria. Apresentou imunorreatividade baixa nas células musculares lisas da túnica muscular, plexo mioentérico e neurónios do plexo submucoso. O CB2R presente nas células enteroendócrinas gástricas e intestinais, macrófagos da lâmina própria, membranas laterais de células epiteliais do colon, células caliciformes e células enteroendócrinas do intestino grosso, principalmente ao nível do colón e no intestino delgado, ao nível do íleo. Os macrófagos da lâmina própria mostraram-se pouco reativos, houve, no entanto, alguma reatividade nas células do músculo liso e reatividade ausente nos neurónios e células da glia do sistema nervoso entérico (Stanzani et al., 2020). Neste mesmo estudo, o GPR55 observou-se nas células enteroendócrinas, células epiteliais, células do sistema imunitário e neurónios entéricos. Contudo, foi mais evidente nas células enteroendócrinas do piloro, intestino delgado e intestino grosso, porém, com mais reatividade no intestino grosso do que no intestino delgado (lâmina própria e nas placas de Peyer), apresentando reatividade moderada no plexo mioentérico gástrico e intestinal (Stanzani et al., 2020). O PPAR α foi detetado em células do sistema imunitário intestinais, células do músculo liso e células enteroendócrinas. O recetor de anquirina de potencial transitório 1 (TRPA 1) foi encontrado em neurónios do plexo mioentérico gástrico e intestinal, e neurónios do plexo submucoso, gânglios entéricos e em células caliciformes e neurónios entéricos do intestino

grosso e delgado (Stanzani et al., 2020). O recetor 5-HT1a é um recetor de serotonina, que também terá ação ao nível do sistema endocanabinóide. Este foi encontrado na membrana celular das células epiteliais basais gastrointestinais, em células do músculo liso gástrico, na muscular da mucosa e nos vasos sanguíneos submucosos (Stanzani et al., 2020). Há também evidências de que os macrófagos felinos são portadores de recetores CB1R e CB2R (Ponti, Rubino, Bardotti, Poli, & Parolaro, 2001).

A sinalização endocanabinóide parece estar envolvida na regulação da homeostase de células, tecidos, órgãos, desenvolvimento do cérebro, libertação de neurotransmissores, plasticidade sináptica, libertação de citocinas da microglia e, portanto, está implicada em vários distúrbios neurológicos (Cristino, Bisogno, & Di Marzo, 2020).

A grande função dos endocanabinóides é ligarem-se aos seus recetores com objetivo de restaurar a homeostase. Na maioria das patologias neurológicas, a sinalização do sistema endocanabinóide está alterada e não é possível repor-se a homeostasia, em termos clínicos. De acordo com a afinidade de canabinóides para os recetores CB1R e CB2R, estes podem ser utilizados terapeuticamente, como potenciadores ou inibidores (Cristino et al., 2020). Existem patologias, nas quais há uma alteração do sistema endocanabinóide e cuja ligação de recetores e ligando endógenos promove a sua progressão (Oliveira da Cruz et al, 2016). São exemplo destas condições a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose múltipla e a epilepsia (Aizpurua-Olaizola et al., 2017).

A síntese de endocanabinóides ocorre na membrana celular e influencia o tecido subjacente. As ligações de endocanabinóides e dos seus recetores ocorrem por ação de proteínas de transporte que transportam os seus precursores entre a membrana pós-sináptica e pré-sináptica. Na membrana pós-sináptica são degradados pela FAAH ou MAGL a AEA e o 2-AG, respetivamente. Os endocanabinóides interferem no influxo de cálcio intracelular inibindo-o e posteriormente inibem também a libertação de neurotransmissores. São reabsorvidos e catabolizados rapidamente daí o seu curto $t_{1/2}$ e a sua produção ocorre após estimulação, seja um trauma, uma inflamação ou a despolarização de grandes quantidades de células nervosas (Figura 4) (Silver, 2019).

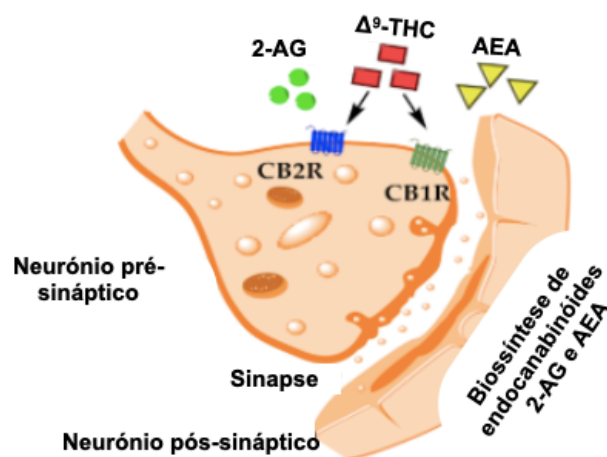


Figura 4: Ligação dos endocanabinóides e Δ^9 -THC aos receptores canabinóides. 2-AG- 2-araquidonoilglicerol, AEA- anandamida, Δ^9 -THC - tetrahydrocannabinol, CB1R- recetor canabinóide 1, CB2R- recetor canabinóide 2. Adaptado de Breijyeh et al, 2021.

As formas de modular a atividade do sistema endocanabinóide incluem a inibição de recaptação e degradação dos endocanabinóides para aumentar a sua concentração e duração da ação (Grotenhermen, 2004), daí a ação dos canabinóides exógenos, nomeadamente fitocanabinóides, e os canabinóides sintéticos. Os fitocanabinóides ligam-se a receptores endocanabinóides específicos distribuídos por todo o organismo (Fonseca et al., 2013; Lu & Mackie, 2017). O mais estudado dos fitocanabinóides é o Δ^9 -THC que em conjunto com o seu precursor, Δ^9 -THCA são aqueles que se ligam com elevada afinidade aos receptores CB1R e CB2R, com atividade agonista do Δ^9 -THC e antagonista do THCV (Di Marzo & Piscitelli, 2015). Desta ligação do Δ^9 -THC ao CB1R surgem os efeitos terapêuticos conhecidos a este fitocanabinóides tais como: ação analgésica, diminuição da pressão intraocular, estimulação do apetite, atividade ansiolítica e antiemético (Fonseca et al., 2013). Apesar da sua ação na diminuição da pressão intraocular, não é recomendado o seu uso devido à diminuição da pressão sanguínea que pode prejudicar o nervo ótico. Existem argumentos contra o uso desta substância, nomeadamente o curto tempo de semivida ($t_{1/2}$) que é de 3-4h e que leva à necessidade de consumo frequente, que poderá causar diminuição das capacidades cognitivas mentais (pela ação psicotrópica), efeitos no sistema nervoso central e possíveis lesões pulmonares (Fonseca et al., 2013).

Depois do Δ^9 -THC, surge o canabidiol (CBD) que é o fitocanabinóide mais abundante, o seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, contudo parece ter propriedades agonistas dos receptores da serotonina, atividade psicomimética, atenuando os efeitos psicomiméticos e ansiogénicos associados a elevadas doses de Δ^9 -THC (Fonseca et al., 2013). O CBD atua como antagonista do CB1R e tem a capacidade de inibir alguns dos efeitos do Δ^9 -THC (Grotenhermen, 2004).

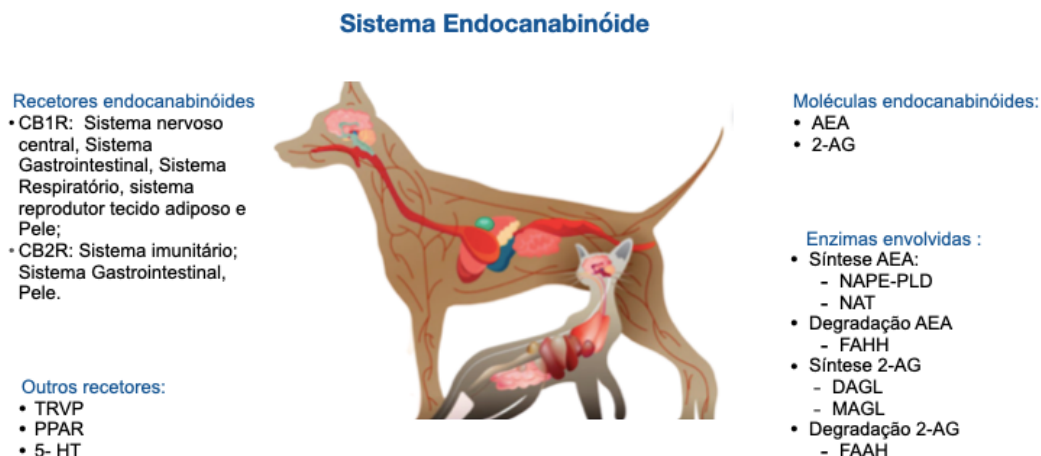


Figura 5: O sistema endocanabinóide, os seus recetores, respetiva distribuição, moléculas e enzimas envolvidas. (CB1R – recetor canabinóide 1, CB2R – recetor canabinóide 2, TRVP – recetor vanilóide de potencial transitório, PPAR – recetor ativado por proliferador de peroxissoma, 5-HT – recetor 5-hidroxitriptamina, AEA – anandamida, 2- AG – 2-araquidonoilglicerol, NAPE-PLD – araquidonoil fosfatidiletanolamina-fosfolipase D, NAT – N-acetiltransferase, FAAH – amida hidrolase dos ácidos gordos, DAGL – diacil-glicerol lipase, MAGL – monoacilglicerol)(<https://cbddoghealth.com/whats-an-endocannabinoid-system-and-whys-it-important/>). Adaptado de Aizpurua-Olaizola et al., 2017.

4. Fitocanabinóides e seu enquadramento legal

A legislação portuguesa prevê a utilização de “medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia” (Artigo 1º, DL no 33/2018 de 18 de julho). A regulação da introdução no mercado de todas estas substâncias é da competência da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). A prescrição médica deverá ocorrer com recurso à *receita especial* e só deve acontecer quando a terapêutica convencional não for eficaz. O decreto de lei nº 8/2019 de 15 de janeiro, regulamenta a cultura, fabrico, importação e exportação de canábis e seus derivados, bem como estabelece as normas pelas quais se devem reger os produtores para fazer pedidos de autorização de colocação no mercado. Neste âmbito, todas as autorizações e fiscalizações legais são também atribuições que competem ao INFARMED (DL nº8/2019 de 15 de janeiro), devendo ser seguidas as boas práticas agrícolas e de colheita constantes na “Guideline on Good Agricultural and Collection Practice” (GACP), publicada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Esta legislação publicada em 2019 (Decreto de Lei 8/2019, Diário da República n.º 10/2019, Série I de 2019-01-15) viu as definições revistas. Assim, define medicamento à base da planta da canábis “o medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da planta da *canábis*; (ii) uma ou mais preparações à base da planta da

canábis; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta da *canábis* em associação com uma ou mais preparações à base da planta da *canábis*". Define ainda "Preparações à base da planta da *canábis*", as "preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da *canábis* a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como substâncias derivadas da planta da *canábis* pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados". Relativamente às "Substâncias à base da planta da *canábis*", são definidas como "plantas da *canábis*, ou partes destas, quer se encontrem inteiras, fragmentadas ou cortadas, bem como exsudados não sujeitos a tratamento específico, ou outras substâncias definidas através de parte da planta da *canábis* utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade e o autor".

Já em 2020, entrou em vigor o Decreto Regulamentar n.º 2/2020, Diário da República n.º 150/2020, Série I de 2020-08-04, que estabelece o regime de autorização do cultivo e exploração industrial de variedades de cânhamo. Este decreto surge na sequência do aumento do interesse no cultivo de *Canábis*, não só para fins medicinais, medicamentos e, e de cosmética, mas também para o seu uso industrial, nomeadamente produção de fibra, sementes e outros produtos destinados à agroindústria. Considerando que as variedades de *Cannabis sativa* de uso industrial não se distinguem das variedades com teores de Δ^9 -THC superiores a 0,2 %, e que podem ocorrer aumentos dos teores de Δ^9 -THC acima dos definidos pela organização comum de mercados para o cânhamo industrial, por via das flutuações naturais derivadas das condições de cultivo, considera-se que o cultivo de cânhamo, independentemente do destino final a dar à respetiva produção, deve estar sujeita a autorização de cultivo. Nos termos definidos por este decreto regulamentar, é atribuída à Direção-Geral de Alimentação e (DGAV) a competência para a autorização do cultivo de cânhamo para fins industriais, fibra e sementes, não destinadas a sementeira, para uso alimentar ou alimentação animal.

No caso do cultivo de cânhamo para fins industriais, incluindo para uso alimentar ou alimentação animal ou para fabrico de alimentos ou alimentos compostos para animais, das variedades de *Cannabis sativa* para a produção de fibra e sementes não destinadas a sementeira, as funções de controlo são efetuadas pelo Instituto de Financiamento da Agricultura e Pescas, I. P., conjuntamente com a Polícia Judiciária, a Guarda Nacional Republicana e a Polícia de Segurança Pública em termos a definir por despacho dos membros do Governo responsáveis pelas áreas da administração interna, da justiça e da agricultura.

O Despacho n.º 10953/2020; Diário da República n.º 218/2020, Série II de 2020-11-09 define as competências em matéria de controlo do cultivo de cânhamo para fins industriais, incluindo para uso alimentar ou alimentação animal ou para fabrico de alimentos ou alimentos compostos para animais, das variedades de *Cannabis sativa* para a produção de fibra e sementes não destinadas a sementeira.

A DGAV transmite por via eletrónica ao Instituto de Financiamento da Agricultura e Pescas (IFAP), à Polícia Judiciária (PJ), à Guarda Nacional Republicana (GNR) e à Polícia de Segurança Pública (PSP) a informação recebida e avaliada relativamente aos pedidos de autorização

deferidos. O IFAP define e executa as ações de controlo nos campos de cultivo autorizados, atendendo em particular às exigências previstas no Regulamento Delegado (EU) n.º 639/2014 e respetivas alterações, podendo, se for o caso, recorrer para o efeito ao apoio da GNR ou da PSP. A PJ, através do seu Laboratório de Polícia Científica (LPC), realiza as análises das amostras resultantes das ações de controlo para quantificação do teor de Δ^9 -THC. A GNR e a PSP, nas respetivas áreas de atuação, são responsáveis pela verificação e controlo do registo de produção e da rastreabilidade dos lotes produzidos.

As não conformidades detetadas pelo IFAP são comunicadas, quando de âmbito criminal, à PJ, e, quando de âmbito contraordenacional, à força de segurança territorialmente competente.

É importante perceber, que de acordo com a Comissão Europeia e ao abrigo do Regulamento UE 1307/2013 de 17 de dezembro, os géneros alimentícios que contém extratos da planta *Cannabis sativa* L e alimentos aos quais sejam adicionados extratos da mesma, são permitidos desde que o teor em Δ^9 -THC seja inferior a 0,2%, devendo ser atendidas as legislações específicas de cada estado-membro relativas às restrições de colocação no mercado da canábida como alimento ou ingrediente de alimento. Em Portugal, os alimentos autorizados são aqueles que provenham exclusivamente de sementes de cânhamo, com teores sempre inferiores a 0,2% de Δ^9 -THC (óleo de sementes de cânhamo, proteína de cânhamo, farinha de cânhamo) e desde que não apresentem alegações de saúde ou propriedades terapêuticas na sua rotulagem ou publicidade. Nas situações em que haja alegações terapêuticas, de acordo com o DL n.º 8/2019 de 15 de janeiro, são considerados medicamentos e ficam sob alçada e autorização do INFARMED.

4.1. Abordagem histórica do enquadramento legal da *Cannabis sativa*

A regulamentação da *Cannabis sativa* teve início em 1962 com o Decreto n.º 44763, Diário do Governo n.º 278/1962, Série I de 1962-12-04, que veio regulamentar o uso de estupefacientes na província de Macau revogando diplomas anteriores. No seu artigo 1º do capítulo I diz que “É proibida a importação, a indústria, o comércio, a detenção e o uso de estupefacientes na província de Macau, salvo para fins medicinais e científicos, nos termos e nas condições fixados no presente diploma”. Consultando a lista anexa ao diploma, constatamos que a *Cannabis sativa* já estava incluída. Citando o diploma “«*Cannabis*» (cânhamo indiano). - Por cânhamo indiano compreendem-se as sumidades floridas ou frutificadas do pé fêmea da *Cannabis sativa* Linn., da qual não foi extraída ainda a resina, seja qual for a denominação sob que se apresenta no comércio. Resina de *Cannabis*, preparações galénicas de *Cannabis*: extratos e tinturas; marijuana, haxixe.”

Este decreto viria a ser revogado em 1965 e substituído pelo Decreto n.º 46371, Diário do Governo n.º 128/1965, Série I de 1965-06-08, mantendo-se, no entanto, a permissão de utilização para fins medicinais ou científicos nos termos e condições descritos no diploma.

Em 1970, foi promulgado o Decreto de Lei n.º 435/70, Diário do Governo n.º 212/1970, Série I de 1970-09-12 que aprova, para ratificação, a Convenção Única de 1961 sobre os estupefacientes, concluída em Nova Iorque em 31 de Março de 1961. Nesta convenção reconheceu-se que o uso médico dos estupefacientes seria indispensável para o alívio da dor e que deveriam ser tomadas medidas adequadas a assegurar a disponibilidade de estupefacientes para esse fim.

Em 1993 é aprovado o Decreto-Lei n.º 15/93 diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22 que visa a aprovação da Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas de 1988. Este decreto, fruto do resultado da convenção referida, visa diminuir o tráfico de droga, privando quem se dedica a essa atividade, controlar e fiscalizar os precursores de substâncias psicotrópicas que pela facilidade de obtenção levaram ao aumento do fabrico ilegal de estupefacientes e reforçar as medidas previstas nas convenções de 1961 e 1971, bem como do protocolo de 1972.

Mais tarde, em 1994 o decreto de lei n.º 61/94, de 12 de outubro, surge para que seja revista a lei do combate à droga, promulgada no ano anterior. Assim, estabelece-se a responsabilidade do INFARMED em autorizar e licenciar as diversas produções bem como, as circunstâncias em que podem ocorrer esse licenciamento, citando “As autorizações só são concedidas se fundamentadas nas necessidades do País e desde que o uso das substâncias ou preparações seja limitado a fins médicos, médico-veterinários, científicos, analíticos ou didáticos, ressalvadas as exceções previstas nas convenções referidas no artigo 3º”.

Em 1999, o Decreto Regulamentar n.º 23/99, Diário da República n.º 247/1999, Série I-B de 1999-10-22, vem alterar o artigo 13º n.º 4, passando a competência da fiscalização do cultivo de cânhamo industrial para o Instituto Nacional de Intervenção e Garantia Agrícola conjuntamente com a PJ.

Posteriormente, surge a lei n.º 47/2003, Diário da República n.º 193/2003, Série I-A de 2003-08-22, que é a 10ª alteração ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que acrescenta as sementes de *Canábis* não destinadas a sementeira ao anexo que contém as substâncias ilícitas. Esta lei é promulgada no seguimento de uma lei comunitária que pretendia a uniformização do mercado das sementes de *Canábis* com vista à produção de fibras.

No ano seguinte, o decreto regulamentar n.º 19/2004 altera o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, e introduz mais uma entidade responsável pelo controlo, neste caso de sementes não destinadas a sementeiras (ex.º destinadas a alimentação do gado), com a redação seguinte: “Os pedidos específicos de importação de sementes de *canábis* não destinadas a sementeira são apresentados junto da Direcção-Geral das Alfândegas e dos Impostos Especiais sobre o Consumo (DGAIEC), que emite o respetivo certificado para importação”.

Finalmente, em 2018 a Lei n.º 33/2018, Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18, marca um ponto importante no uso de cânabis para fins medicinais, com a promulgação da “lei da *Cannabis* para fins medicinais”, tal como referido atrás, regulando a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da cânabis, para fins medicinais,

nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, bem como as entidades responsáveis pelo supervisionamento.

5. Uso medicinal de canábis e canabinóides

5.1. Formulações medicinais com canabinóides

Os primeiros fármacos desenvolvidos foram canabinóides sintéticos, análogos do Δ^9 -THC, apresentavam estabilidade metabólica adequada, biodisponibilidade oral, e perfil de efeitos adversos favorável. São exemplos de canabinóides sintéticos o dronabinol (Marinol[®]) e nabilona (Cesamet[®]), que apresentam ação como estimuladores de apetite e antieméticos utilizados em doentes oncológicos e seropositivos (Fonseca et al., 2013). Não se encontram atualmente comercializados (Tabela 2).

O rimonabant (Acomplia[®]) é também um canabinóide sintético, cuja substância ativa atua como antagonista do CB1R, diminuindo a ingestão de alimento em animais; os animais CB1R *knock-out* mostraram resistência em ganhar peso, inclusive em dietas hiperlipídicas; esta substância ativa evidenciou aumento do risco de ansiedade e depressão, sendo que estes são efeitos que resultavam principalmente da estimulação do CB1R a nível central. Neste contexto, estudou-se a utilização de agonistas parciais para prevenir os efeitos secundários psiquiátricos resultantes do bloqueio total do CB1R, tendo sido demonstrado que o uso de agonistas parciais leva a menor prevalência de efeitos adversos sem diminuir a eficácia terapêutica (Fonseca et al., 2013). Outra estratégia seria desenvolver antagonistas do CB1R que não atravessem a barreira hematoencefálica. A título de exemplo, foi desenvolvido o LH-21 – é o antagonista do CB1R com menor penetração no SNC do que o rimonabant, que revelou diminuição do apetite e consequentemente do aporte calórico em animais, apresentando uma menor incidência de efeitos secundários (Tabela 2) (Fonseca et al., 2013).

A combinação de Δ^9 -THC + CBD está disponível em duas formulações, Sativex[®] e Tilray Flor seca THC 18[®]. O Sativex[®] é uma solução para pulverização oral e compreende uma concentração por pulverização de 2,7mg de Δ^9 -THC e de 2,5mg de CBD, estando indicado para o tratamento de rigidez muscular e dor neuropática em doentes com esclerose múltipla e analgesia em doentes oncológicos terminais (Tabela 2) (INFARMED, 2013). No corrente ano, foi aprovada a preparação Tilray Flor seca THC 18[®], é uma preparação para inalação por vaporização, que contém 18% de Δ^9 -THC e <1% de CBD, está indicado para adultos com idade superior a 25 anos. No caso de inflorescências com elevado teor de Δ^9 -THC, esta, está aprovada para náuseas e vômitos (resultantes de quimioterapia, radioterapia, terapia combinada de vírus da imunodeficiência humana (VIH) e medicação para hepatite C), estimulação de apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeito a tratamentos oncológico ou com Síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA); glaucoma resistente à terapêutica. As

inflorescências com teor elevado de Δ^9 -THC ou teor equilibrado Δ^9 -THC: CBD, aplicam-se a casos de dor crónica associada a processos oncológicos, dor neuropatia, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo e após Herpes Zoster, Síndrome de Gilles de la Tourette, espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula. Esta apresentação, pelo seu teor elevado em Δ^9 -THC não se adequa ao tratamento de epilepsia, distúrbios convulsivos graves na infância como Síndromes de Dravet e Lennox Gastaut (Tabela 2) (INFARMED, 2021).

Por fim, o Epydiolex® é um medicamento órfão, contendo 100mg de canabidiol por mL, que foi autorizado recentemente pela EMA, para tratamento de doentes com epilepsia, na Síndrome de Lennox- Gastaut ou na síndrome de Dravet, em crianças a partir dos 2 anos de idade, que pode ser usado concomitantemente com outros antiepiléticos, nomeadamente clobazam, por via oral (Tabela 2) (EMA, 2019). Neste contexto, o canabidiol parece reduzir a hiperexcitabilidade neuronal através da modulação do cálcio intracelular através do GPR55 e do TRPV1, bem como modulação de sinalização mediada por adenosina através da inibição da captação da adenosina através do transportador de nucleosídeos 1 equilibrativos (Tabela 2) (EMA, 2019).

O INFARMED estabeleceu também a lista de doenças em humanos que podem recorrer a esta terapêutica: “espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou após Herpes Zoster); Síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; glaucoma resistente à terapêutica” (deliberação nº. 11/CD/2019).

Tabela 2: Formulações contendo canabinóides.

Designação comercial	Substância ativa	Indicação clínica	Observações
Marinol®	Dronabinol	Estimulador de apetite; antiemético	Não comercializado em Portugal; Fitocannabinóides.
Cesamet®	Nabilona	Estimulador de apetite; antiemético	Não comercializado em Portugal; Canabinóide sintético.
Sativex®	Δ^9 -THC +CBD	Rigidez muscular e dor neuropática em doentes com esclerose múltipla; Analgesia em doentes oncológicos terminais	Comercializado em Portugal Fitocannabinóides.
Acomplia®	Rimonabant	Inibidor de apetite	Não comercializado em Portugal nem na União Europeia; Canabinóide sintético.
Tilray Flor seca THC 18®	18% Δ^9 -THC + <1% CBD	Antiemético, estimulação de apetite, glaucoma, dor crónica, Síndrome Gilles de la Tourette e espasticidade associada à esclerose múltipla	Comercializado em Portugal; Fitocannabinóides.
Epydiolex®	CBD	Síndrome de Lennox- Gastaut ou síndrome de Dravet	Autorizado em Portugal; Fitocannabinóide

Dados retirados da base de dados de medicamentos de uso humano – Infomed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>); CBD – canabidiol; Δ^9 -THC – Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Adaptado de Fonseca et al., 2013.

5.2. Potenciais indicações ou usos recomendados no âmbito da medicina veterinária

Durante os últimos anos têm sido exploradas novas terapêuticas na medicina veterinária com recurso a fitocanabinóides que apresentam resultados promissores. As patologias mais estudadas são a osteoartrite, a epilepsia e convulsões, a oncologia, mas também o potencial como antimicrobiano e antiparasitário (Tabela 3).

Bianco e colaboradores (2020) compararam a alimentação e suplementação de animais saudáveis e animais com patologia oncológica. Este estudo recomenda preferencialmente o uso de ácidos gordos em vez de CBD/ Δ^9 -THC. Refere ainda que deve ter-se em atenção a toxicidade destas moléculas e que o óleo de CBD é biodisponível e tem capacidade de melhorar o conforto em osteoartrite (Bianco et al., 2020).

A osteoartrite, tem sido uma patologia para a qual tem havido alguns estudos. Em 2020, Brioschi et al. estudaram a eficácia do canabidiol OTM na osteoartrite, além de um tratamento farmacológico multimodal para dor crónica relacionada à osteoartrite em cães. Neste estudo o CBD apresentou resultados positivos no controlo de dor e qualidade de vida dos animais, em combinação com terapia convencional. A utilização do CBD revelou-se benéfica, pois permite diminuir as doses dos fármacos convencionais e consequentemente os seus efeitos laterais. Devido à grande tolerância dos animais, fácil aplicabilidade, e baixo perfil de efeitos adversos esta via aparenta ter benefícios para tratamento a longo prazo (Brioschi et al., 2020).

Salienta-se também na abordagem à osteoartrite o estudo desenvolvido por Gamble et al., (2018) com o objetivo de determinar a farmacocinética oral, a segurança e eficácia analgésica de óleo à base de canabidiol em cães. Neste estudo procedeu-se à administração de uma dose de 2 mg/kg duas vezes ao dia (BID), a 22 animais ao longo de quatro semanas com colheitas sanguíneas e a exame médico no dia zero e nas semanas dois e quatro. Este estudo concluiu que para a dose 2mg/kg, os parâmetros são os seguintes (Tabela 1): $t_{1/2}$: 4,2h, C_{max} : 102 ng/mL, T_{max} : 1,5h; AUC: 367 ng-hr/mL, MRT: 5,6h (Gamble et al., 2018). Nesta dose, os estudos demonstraram que os animais apresentam maior nível de conforto e atividade. Não se observaram efeitos adversos/laterais exceto o ligeiro aumento da fosfatase alcalina (Brioschi et al., 2020; Gamble et al., 2018).

Ainda no âmbito da osteoartrite, estudou-se o efeito de CBD em ratos onde foi induzida a osteoartrite, tendo sido determinada a dose de administração local com melhor efeito nestes animais, 300mg. Neste estudo conclui-se que a utilização profilática evitou a manifestação de dor e apresentou efeitos de neuroproteção. O CBD surge neste estudo como uma abordagem terapêutica para a dor neuropática articular em animais com osteoartrite (Philpott et al., 2017).

Recentemente, um estudo abordou os efeitos do CBD no comportamento dos cães num canil. A administração de CBD, uma vez ao dia, (SID) não teve ação ao nível do stress, mas parece ter reduzido o comportamento agressivo dos animais, tendo sugerido o potencial do CBD para terapia de problemas comportamentais (Corsetti et al., 2021). Um outro estudo, avaliou a ação

do CBD em cães com medo associado ao ruído e concluiu que a dose de 1,4 mg/kg/dia de CBD não teve efeito ansiolítico nos cães (Morris et al., 2020).

Outra patologia para a qual há evidências da ação do CBD é a epilepsia. O efeito da administração oral de CBD associado ao tratamento antiepilético convencional, na frequência de convulsões foi estudado em cães com epilepsia idiopática, tendo-se verificado uma redução significativa das convulsões (33%). A única alteração encontrada foi o aumento da fosfatase alcalina que se poderá dever à indução de isoenzimas hepáticas (McGrath, Bartner, Rao, Packer, & Gustafson, 2019). Outro estudo, relativo à eficácia de CBD, administrado concomitantemente com antiepiléticos convencionais em 3 cães com epilepsia, demonstrou que a frequência das crises diminuiu consideravelmente. Do ponto de vista dos tutores houve uma percepção positiva relativamente à terapêutica, no entanto, os autores referem necessidade de estudar as possíveis interações medicamentosas (Mogi & Fukuyama, 2019). Estudou-se também a ação de outro fitocanabinóide, CBV, associada a Δ^9 -THC, Δ^9 -THCV e CBD, sob a forma modificada (apenas CBD e CBVD) e não modificada contendo os quatro fitocanabinóides em ratos. Concluiu-se que ambas as formulações foram eficazes na abordagem de convulsões, no entanto, os animais que receberam a forma não modificada tiveram alterações da função motora, que se atribuíram ao Δ^9 -THC e ao Δ^9 -THCV. Apesar de ambas as formulações terem revelado eficácia, a formulação modificada foi mais bem tolerada pelos animais (Hill et al., 2013).

Também se tem pesquisado o potencial antineoplásico de fitocanabinóides, especificamente CBD e Δ^9 -THC, tendo-se estudado a sua ação *in vitro* em células de rato com meduloblastoma eependimoma. Concluiu-se que no estudo *in vitro*, o CBD e o Δ^9 -THC inibiram a proliferação de células tumorais e levaram a morte celular e quando combinados com quimioterápicos aumentaram a morte celular prevista. No entanto, quando se transpôs para estudos *in vivo*, estes resultados não tiveram a mesma eficácia e não conseguiram melhorar a sobrevivência animal (Andradas et al., 2021).

O potencial *in vitro* do CBD e CBDA, como antineoplásicos em linhas celulares tumorais de osteossarcoma, carcinoma mamário e linfoma, foi estudado por Henry et al., 2020. Observou-se uma diminuição significativa na proliferação de células cancerígenas quando foram tratadas com CBD, em doses que variaram entre 2,5 a 10 $\mu\text{g/mL}$. Quando utilizaram extrato de cânhamo enriquecido com outros fitocanabinóides, houve o mesmo efeito com doses mais reduzidas, de 0,67 a 10 $\mu\text{g/mL}$. O CBD e na presença de CBDA e outros fitocanabinóides e terpenos demonstraram eficácia contra as células cancerígenas, este efeito foi potencializado pela combinação destas moléculas e esta sinergia foi apelidada de “efeito de entourage”. Este estudo demonstrou propriedades do CBD nos ensaios *in vitro*, quando usado em administração única, mas também quando combinado com quimioterápicos como doxorubicina ou vincristina. O estudo concluiu que, quer o CBD, quer outros fitocanabinóides podem ser utilizados como coadjuvantes em pacientes oncológicos, considerando sempre primariamente o protocolo convencional e as eventuais interações medicamentosas (Henry et al., 2020).

Devido ao crescente número de antibiorresistências estudou-se também o papel da *Cannabis sativa* neste âmbito, com potencial antimicrobiano. Utilizou-se óleo de sementes, extrato de éter

de petróleo e extrato de metanol de sementes de cânabís, que revelaram ação antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis*, onde houve atividade pronunciada de todas as formulações referidas. Relativamente a *Staphylococcus aureus*, o óleo de sementes e o extrato de éter de petróleo tiveram uma ação pronunciada, ao passo que o extrato de metanol teve atividade baixa. Testou-se também a ação frente *Escherichia coli*, e houve atividade elevada do extrato de éter de petróleo e do extrato de metanol e atividade moderada com óleo de sementes. Em relação a *Pseudomonas aeruginosa*, o óleo de sementes e o extrato de metanol tiveram alta atividade enquanto que, o extrato de éter de petróleo não apresentou atividade. Não apresentaram ação antifúngica, à exceção do extrato de metanol que apresentou baixa atividade frente a *Candida albicans* (Ali et al., 2012).

O potencial de óleo essencial de *Cannabis sativa* frente a *Listeria monocytogenes*, uma bactéria que causa surtos em humanos e é zoonótica, foi também estudado tendo-se concluído que os componentes deste óleo manifestaram ação bactericida, houve diminuição da atividade flagelar, da produção de biofilme e dos efeitos citogénicos desta bactéria. Contudo são necessários mais estudos para compreender o seu potencial na diminuição do risco de infeção por esta bactéria (Marini et al., 2018).

Além das antibiorresistências, outra preocupação atual dos médicos veterinários e da comunidade científica e académica é a resistência aos antiparasitários. Assim estudou-se o potencial de CBD como ectoparasiticida em *Rhipicephalus microplus*. Quando utilizado o CBD *in vitro*, com uma dose de 40 mg/mL observou-se a diminuição do índice de postura de ovos, diminuição de eclosão de ovos e mortalidade total das larvas. Quando inoculado em bovinos parasitados, ocorreu uma diminuição do número de carraças em 96 horas. Colocou-se hipótese da ação do CBD ser devida à inibição da acetilcolinesterase (Nasreen et al., 2020).

Estudou-se também o papel da *Cannabis sativa* disponibilizada como alimento a ratos com vista a tratar a infeção por *Plasmodium falciparum*, um agente de malária. Neste estudo concluiu-se que a taxa de sobrevivência dos animais tratados com recurso a *Cannabis sativa* a 40% foi consistente com os resultados em animais tratados com cloroquina e verificou-se diminuição dos agregados plaquetários e manifestação patogénica, no entanto estes animais tiveram maior parasitemia. Contudo, também se percebeu que existem outros efeitos menos positivos que levam a concluir que é contraindicado uma ingestão continua de *Cannabis sativa* (Akinola et al., 2018).

A eficácia de utilização de CBD a 1% na cicatrização de feridas contaminadas em cavalos foi também estudado, no entanto sem demonstração de resultados favoráveis (McIver et al., 2020).

Devido à crescente procura destas terapias, espera-se que ocorrem mais estudos de eficácia e a fim de determinar doses exatas para aplicação nos animais, e até mesmo a produção de fármacos eficazes.

Tabela 3: Estudos efetuados com derivados de *Cannabis sativa* com interesse veterinário e as respetivas aplicações.

Estudo	N; Espécies	Composição/ Moléculas	Potencial Aplicação	Observações
(Akinola et al., 2018)	30 ratos	<i>Cannabis sativa</i> como alimento	<i>Plasmodium falciparum</i> (Malária)	Potencial de diminuição da manifestação patogénica.
(Ali et al., 2012)	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>A. niger</i> <i>C. albicans</i>	Óleo de sementes de <i>Cannabis sativa</i> ; Extrato de éter de petróleo; extrato de metanol	Testes de sensibilidade	Não se observou atividade antifúngica. A atividade antimicrobiana ocorreu em todas as espécies para todas as moléculas exceto para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
(Andradas et al., 2021)	Ratos	CBD; Δ^9 -THC	Meduloblastoma e ependimoma	Eficácia elevada <i>in vitro</i> . Eficácia reduzida <i>in vivo</i> .
(Arruza et al., 2017)	Leitões recém-nascidos	CBD	Lesão induzida por dano cerebral hipóxico-isquémico	Diminuição do grau de lesão pulmonar
(Bianco et al., 2020)	345 cães (213 saudáveis e 132 oncológicos)	CBD; Δ^9 -THC;	Oncologia	-
(Brioschi et al., 2020)	21 cães	CBD	Osteoartrite	O CBD apresentou resultados no controlo de dor (combinado com terapia convencional) e qualidade de vida.
(Gamble et al., 2018)	4 cães	CBD	Osteoartrite	Animais submetidos a CBD (2 mg/kg) apresentam resultados no conforto e atividade.

(Henry et al., 2020)	Linhas celulares oncológicas caninas	CBD; CBDA;	Osteossarcoma, carcinoma mamário, linfoma	Diminuição significativa da proliferação de células cancerígenas.
(Hill et al., 2013)	Ratos	CBV; CBD; Δ^9 -THC Δ^9 -THCV	Convulsões	Apresentaram poder anticonvulsivante, diminuição da gravidade das crises e mortalidade.
(Marini et al., 2018)	11 colônias isoladas	Óleo de <i>Cannabis sativa</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Atenuação da virulência. Aumento do tempo de vida de larvas infetadas.
(McIver et al., 2020)	6 cavalos	CBD	Cicatrização de feridas contaminadas	Sem evidência de melhoria de cicatrização de feridas.
(Mogi & Fukuyama, 2019)	3 cães	CBD	Epilepsia	Diminuição da frequência de crises.
(Morris et al., 2020)	16 cães	CBD	Medo associado a ruído	Não se verificou efeito ansiolítico
(Nasreen et al., 2020)	12 bovinos	CBD	Parasitas – <i>R. microplus</i>	Potencialidade de utilização como antiparasitário.
(Philpott et al., 2017)	Ratos	CBD	Osteoartrite	Utilização como tratamento comprovada e possível utilização como profilaxia. Foi sugerido efeito de neuroproteção.
McGrath, Bartner, Rao, Packer, & Gustafson, 2019)	16 cães	CBD	Epilepsia e convulsões	Os cães do grupo submetido a CBD tiveram uma redução significativa das convulsões (33%).

CBD – canabidiol; CBDA – Ácido canabidiólico; CBV – Canabivarina; kg – quilograma; mg – miligrama; Δ^9 -THC - Δ^9 – tetrahidrocanabinol; Δ^9 -THCV – Δ^9 - Tetra-hidrocanabivarina.

5.3. Segurança e toxicidade de formulações contendo CBD

O óleo de CBD e diversos compostos contendo CBD apresentam um bom perfil de segurança e tolerabilidade, contudo em alguns ensaios verificou-se aumento da fosfatase alcalina, que poderá indicar eventual hepatotoxicidade (Ewing et al., 2019; Vaughn et al., 2020). Nas doses compreendidas entre 2 mg/kg e 62 mg/kg mostrou-se seguro (Vaughn et al., 2020).

Um estudo relativamente recente analisou 14 óleos de CBD à venda em diversos países da Europa, para perceber se o conteúdo coincidia com o rótulo (Pavlovic et al., 2018). Os autores concluíram que houve discrepâncias entre as concentrações de CBD nas preparações comercializadas e a dosagem indicada. Estas variações justificam e sublinham a necessidade de regulamentação e controlo adequados destes produtos. É extremamente importante que o consumidor tenha acesso a informações exatas para poder adaptar as dosagens de acordo com as concentrações de CBD. Esta questão torna-se mais relevante quando a utilização do CBD ocorre como suplemento alimentar, mas principalmente quando é utilizado para fins terapêuticos (Pavlovic et al., 2018).

Adicionalmente, o CBD apresenta potencial de interação medicamentosa, uma vez que é metabolizado pelo sistema citocromo P450, principalmente pela CYP2C19 e CYP3A4, isoenzimas que metabolizam fármacos utilizados em diversas patologias, nomeadamente epilepsia, podendo haver alterações no efeito de algumas das moléculas envolvidas (Abbott et al., 2020). O CBD é metabolizado em 7-hidroxi-CBD, o seu metabolito ativo, sendo posteriormente formados outros metabolitos, como o ácido carboxílico e glucuronidos, metabolitos inativos, excretados principalmente pelas fezes. Apresenta capacidade de interagir com fármacos indutores de enzimas, nomeadamente carbamazepina e fenitoína, mas também com inibidores enzimáticos, tais como estiripentol, felbamato e valproato (Landmark & Brandl, 2020). Segundo Socala et al (2019), o CBD aumenta a atividade do topiramato, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina e gabentina. Por outro lado, o CBD diminui a atividade anticonvulsivante do levetiracetam (Socala, Wyska, Szafarz, Nieoczym, & Wlaź, 2019). Estas eventuais interações, principalmente com anticonvulsivantes, são um problema a ter em conta em situações de epilepsia refratária ao tratamento quando se utilizam diversas combinações de fármacos (Gaston & Friedman, 2017).

Por fim, o uso médico não autorizado de produtos à base de CBD como óleos, suplementos, gomas e extratos de alta concentração, disponíveis *online* para o tratamento de muitas doenças poderá representar um risco acrescido (WHO, 2018).

6. Canábis como alimento

Além do seu potencial terapêutico, a canábis também pode ser usada, nomeadamente as sementes de cânhamo, na alimentação animal.

O uso das sementes de cânhamo, seja inteira, como farinha ou sob a forma de óleo obteve parecer positivo da Agência Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), podendo incorporar-se matérias-primas derivadas do cânhamo na alimentação de espécies de interesse pecuário (EFSA, 2011). É possível a utilização de sementes de cânhamo e farinha de cânhamo que são fontes de proteína (edestina e albumina), aminoácidos (arginina e glutamato), ácidos gordos polinsaturados, vitaminas e minerais. Além destas, o óleo de cânhamo é rico em gordura, sendo constituído em 90% por ácidos gordos polinsaturados (della Rocca & Di Salvo, 2020). As sementes de cânhamo apresentam quantidades de lípidos em valores entre 26 % a 37,5%; proteína bruta, 25%; fibra, 28% e digestibilidade de 20%. Por seu lado, a farinha de cânhamo, resultante das sementes após a extração do óleo, tem valores lipídicos de 11%, 33% de proteína bruta, 43% de fibra e 40% de digestibilidade. Por fim, o óleo de sementes de cânhamo é rico em ácido linoleico e ácido α -linolénico (EFSA, 2011).

A EFSA emitiu parecer sobre as taxas máximas de incorporação em rações animais, isto é, a quantidade de matéria-prima passível de ser incorporada no valor total da ração. Para aves de engorda, 3%; poedeiras 5%-7%; suínos, 2% a 5%; ruminantes e peixe, 5%, e em vacas leiteiras 0,5 a 1,5 kg de matéria seca por dia (EFSA, 2011).

Em aves, a introdução de derivados de cânhamo permitiu aumentar a resistência a fratura de tibia relativamente a animais com ração convencional. Nos frangos de carne houve aumento de lipoproteínas de alta densidade e diminuição de triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade e colesterol total (della Rocca & Di Salvo, 2020).

Em bovinos, estão descritas evidências de melhoria da funcionalidade ruminal, provavelmente devido à fibra existente. Não houve alterações significativas na *performance* leiteira, nem de ganho de peso (della Rocca & Di Salvo, 2020).

7. Considerações finais

A presente temática é cada vez mais discutida e tem gerado curiosidade na comunidade científica e até na população em geral.

Neste trabalho foram apresentadas as várias formas de utilização de *Cannabis sativa* e respetivos enquadramentos legais, seja como medicamento, seja como alimento, nomeadamente de espécies pecuárias.

Discutiram-se as potencialidades terapêuticas dos fitocanabinóides, em particular, do CBD, o mais estudado nas diferentes abordagens clínicas em animais, cujas terapêuticas convencionais nem sempre apresentam resposta satisfatória.

Alguns dos estudos elencados apresentam resultados promissores e que incentivam futuros estudos e o aprofundamento do conhecimento dos fitocanabinóides para a possível aplicação nas pautas terapêuticas no âmbito da medicina veterinária. Contudo, não existem ainda formulações disponíveis para o contexto veterinário em Portugal. Estão apenas autorizadas as formulações que não contenham fitocanabinóides, sem alegações terapêuticas, que podem ser consideradas como suplementos alimentares.

Apesar dos resultados potencialmente favoráveis, parece claro que, para além do perfil de eficácia, o perfil de segurança e toxicidade deve ser também uma preocupação. Adicionalmente, às potenciais interações farmacológicas já descritas, acresce o uso médico não autorizado e aquisição de produtos com derivados de *Cannabis sativa* sem controlo oficial.

Pretendeu-se com o trabalho contribuir para a discussão, análise e informação dos profissionais da medicina veterinária, descrevendo hipotéticos usos e riscos associados aos fitocanabinóides.

Finalmente, espera-se que mais estudos possam ser realizados no âmbito da medicina veterinária, para aprofundar este tema, de forma a encontrar evidências que permitam a formulação e implementação de abordagens baseadas em fitocanabinóides.

Referências bibliográficas

- Abbott, K. L., Flannery, P. C., Gill, K. S., Boothe, D. M., Dhanasekaran, M., Mani, S., & Pondugula, S. R. (2020). Adverse pharmacokinetic interactions between illicit substances and clinical drugs. *Drug Metabolism Reviews*, 52(1), 44–65. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1697283>
- Addiction, E. M. C. for D. and D. (2018). Cannabis legislation in Europe. *Publications Office of the European Union*, 1–30. <https://doi.org/10.2810/930744>
- Aizpurua-Olaizola, O., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., Zarandona, I., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (2017a). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, Vol. 22, pp. 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005>
- Aizpurua-Olaizola, O., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., Zarandona, I., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (2017b). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, 22(1), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005>
- Akinola, O., Ogbeche, E. O., Olumoh-Abdul, H. A., Alli-Oluwafuyi, A. O., Oyewole, A. L., Amin, A., ... Gbotosho, G. O. (2018). Oral Ingestion of Cannabis sativa : Risks, Benefits, and Effects on Malaria-Infected Hosts . *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 219–227. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0043>
- Ali, E. M. M., Almagboul, A. Z. I., Khogali, S. M. E., & Gergeir, U. M. A. (2012). Antimicrobial Activity of <i>Cannabis sativa</i> L. *Chinese Medicine*, 03(01), 61–64. <https://doi.org/10.4236/cm.2012.31010>
- Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). Cannabis, the endocannabinoid system and immunity—the journey from the bedside to the bench and back. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>
- Andradas, C., Byrne, J., Kuchibhotla, M., Ancliffe, M., Jones, A. C., Carline, B., ... Endersby, R. (2021). Assessment of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol in Mouse Models of Medulloblastoma and Ependymoma. *Cancers*, 13(2), 330. <https://doi.org/10.3390/cancers13020330>
- Arruza, L., Pazos, M. R., Mohammed, N., Escribano, N., Lafuente, H., Santos, M., ... Martínez-Orgado, J. (2017). Cannabidiol reduces lung injury induced by hypoxic-ischemic brain damage in newborn piglets. *Pediatric Research*, 82(1), 79–86. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.104>
- Assembleia da República. (2018). Lei n.º 33/2018. *Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18*, 3241–3242. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/33/2018/05/15/p/dre/pt/html>
- Atalay, S., Jarocka-karpowicz, I., & Skrzydlewska, E. (2020). Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*, 9(1), 1–20. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
- Bartner, L. R., McGrath, S., Rao, S., Hyatt, L. K., & Wittenburg, L. A. (2018). Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 82(3), 178–183.
- Bianco, A. V., Abood, S., Mutsaers, A., Woods, J. P., Coe, J. B., & Verbrugghe, A. (2020). Unconventional diets and nutritional supplements are more common in dogs with cancer

- compared to healthy dogs: An online global survey of 345 dog owners. *Veterinary and Comparative Oncology*, (November 2019), 1–12. <https://doi.org/10.1111/vco.12599>
- Bielawiec, P., Harasim-Symbor, E., & Chabowski, A. (2020). Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Frontiers in Endocrinology*, 11(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00114>
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., Bufo, S. A., Karaman, R., & Scrano, L. (2021). Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins*, 13(2), 117. <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>
- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'urso, E. S., ... Ravasio, G. (2020). Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals*, 10(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- Callaway, J. C. (2004). Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*, 140(1–2), 65–72. <https://doi.org/10.1007/s10681-004-4811-6>
- Chicoine, A., Illing, K., Vuong, S., Pinto, K. R., Alcorn, J., & Cosford, K. (2020). Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583404>
- Chiocchetti, R., Galiazzo, G., Tagliavia, C., Stanzani, A., Giancola, F., Menchetti, M., ... Mandrioli, L. (2019). Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Frontiers in Veterinary Science*, 6(September), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00313>
- Corsetti, S., Borruso, S., Malandrucchio, L., Spallucci, V., Maragliano, L., Perino, R., ... Natoli, E. (2021). Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82439-2>
- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., & Wakshlag, J. J. (2019). Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*, 9(10), E832.
- della Rocca, G., & Di Salvo, A. (2020). Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00387>
- Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692–698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
- EFSA, 2011. Scientific Opinion on the safety of hemp (Cannabis genus) for use as animal feed. *EFSA Journal*, 9(3), 1–41. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2011>
- EMA. (2019). *RCM Epidyolex 100 mg/ml solução oral 2*. 1–29. Obtido de http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001049/WC500051231.pdf

- EMA. (2019). *Um resumo sobre Epidyolex e porque está autorizado na UE*. 44(0), 0–3. Obtido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/talzenna-epar-medicine-overview_pt.pdf
- EUROPEIA, C. (2013). REGULAMENTO (UE) N. o 1307/2013. *Jornal Oficial da União Europeia*, 608–670. Obtido de https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=uriserv:OJ.L_.2013.347.01.0608.01.POR
- Ewing, L. E., Skinner, C. M., Quick, C. M., Kennon-McGill, S., McGill, M. R., Walker, L. A., ... Koturbash, I. (2019). Hepatotoxicity of a Cannabidiol-rich cannabis extract in the mouse model. *Molecules*, 24(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules24091694>
- Fernández-trapero, M., Pérez-díaz, C., Espejo-porras, F., de Lago, E., & Fernández-ruiz, J. (2020). Pharmacokinetics of sativex® in dogs: Towards a potential cannabinoid-based therapy for canine disorders. *Biomolecules*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/biom10020279>
- Fonseca, B., Costa, M., Almada, M., Soares, A., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. (2013). O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 37–44.
- Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2017). Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS ONE*, 12(7), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>
- Galiazzo, G., Giancola, F., Stanzani, A., Fracassi, F., Bernardini, C., Forni, M., ... Chiocchetti, R. (2018). Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARα in the canine gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 150(2), 187–205. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1684-7>
- Gamble, L.-J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., ... Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5(July), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- Gaston, T. E., & Friedman, D. (2017). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 70, 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>
- Grotenhermen, F. (2004). Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1–2), 14–23. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_5
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoids and the endocannabinoid system. *Cannabinoids*, 1(1), 10–14. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06773-0.00015-9>
- Henry, J. G., Shoemaker, G., Prieto, J. M., Hannon, M. B., & Wakshlag, J. J. (2020). The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis. *Veterinary and Comparative Oncology*. <https://doi.org/10.1111/vco.12669>
- Hill, T. D. M., Cascio, M. G., Romano, B., Duncan, M., Pertwee, R. G., Williams, C. M., ... Hill, A. J. (2013). Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *British Journal of Pharmacology*, 170(3), 679–692. <https://doi.org/10.1111/bph.12321>
- Iannotti, F. A., Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-

- related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*, 62, 107–128. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.02.002>
- INFARMED - autoridade nacional do medicamento e produtos da saúde, I. (2019). *DELIBERAÇÃO N.º 11/CD/2019* (Vol. 11, pp. 1–14). Vol. 11, pp. 1–14. Obtido de http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI
- INFARMED. (2013). *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Sativex®*.
- INFARMED. (2021). *Tilray Flor Seca THC18® Informações aos profissionais de saúde.pdf*.
- Interna, M. da A., Justiça, M. da, & Agricultura, M. da. (2020). Despacho n.º 10953/2020. *Diário da República n.º 218/2020, Série II de 2020-11-09*, (3), 5–6. Obtido de <https://dre.pt/home/-/dre/147933321/details/maximized>
- Landmark, C. J., & Brandl, U. (2020). Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disorders*, 22(S1), S16–S22. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1123>
- Łebkowska-Wieruszewska, B., Stefanelli, F., Chericoni, S., Owen, H., Poapolathep, A., Lisowski, A., & Giorgi, M. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan® a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*, 123(July 2018), 26–28. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.12.003>
- LI, H.-L. (1974). An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Economic botany*, 4(28), 437–448. <https://doi.org/10.1007/bf02862859>
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2017). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Maccarrone, M., Bab, I., Bíró, T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., ... Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 36, pp. 277–296. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>
- Mahmoud A. ElSohly, Mohamed M. Radwan, Waseem Gul, Suman Chandra, and A. G. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. Em *Contemporary Phytomedicines*. <https://doi.org/10.1201/9781315367071-34>
- Marini, E., Magi, G., Ferretti, G., Bacchetti, T., Giuliani, A., Pugnali, A., ... Facinelli, B. (2018). Attenuation of *Listeria monocytogenes* virulence by Cannabis sativa L. Essential oil. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(AUG), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00293>
- McIver, V. C., Tsang, A. S., Symonds, N. E., Perkins, N. R., Uquillas, E., Dart, C. M., ... Dart, A. J. (2020). Effects of topical treatment of cannabidiol extract in a unique manuka factor 5 manuka honey carrier on second intention wound healing on equine distal limb wounds: a preliminary study. *Australian Veterinary Journal*, 98(6), 250–255. <https://doi.org/10.1111/avj.12932>

- Ministério da Agricultura, D. R. e P. (2003). Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho. Em *Diário da República* n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28. <https://doi.org/10.2307/2301421>
- Ministério da Justiça. (1993). Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. *Diário da República* n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22, Vol. 18, pp. 234–252. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/15/1993/01/22/p/dre/pt/html>
- Ministério da Justiça. (1994). Decreto Regulamentar n.º 61/94. *Diário da República*, Vol. 236, pp. 6184–6198. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/decregul/61/1994/10/12/p/dre/pt/html>
- Ministério da Justiça. (1999). Decreto Regulamentar n.º 23/99 de 22 de Outubro. *Diário da República* n.º 247/1999, Série I-B de 1999-10-22, I(B), 7077–7078. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/decregul/23/1999/10/22/p/dre/pt/html>
- Ministério da Justiça. (2004). Decreto Regulamentar n.º 19/2004 de 30 de Abril. *Diário da República* n.º 102/2004, Série I-B de 2004-04-30, 2696–2697. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/decregul/19/2004/04/30/p/dre/pt/html>
- Ministério dos Negócios Estrangeiros. (1970). Decreto-Lei n.º 435/70. *Diários do Governo*, pp. 1290–1316. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/435/1970/09/12/p/dre/pt/html>
- Mogi, C., & Fukuyama, T. (2019). Cannabidiol as a potential anti-epileptic dietary supplement in dogs with suspected epilepsy: three case reports. *Pet Behaviour Science*, 7(7), 11–16. <https://doi.org/10.21071/pbs.v0i7.11800>
- Morris, E. M., Kitts-Morgan, S. E., Spangler, D. M., McLeod, K. R., Costa, J. H. C., & Harmon, D. L. (2020). The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(September), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569565>
- Nasreen, N., Niaz, S., Khan, A., Zaman, M. A., Ayaz, S., Naeem, H., ... Elgorban, A. M. (2020). The potential of *Allium sativum* and *Cannabis sativa* extracts for anti-tick activities against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Experimental and Applied Acarology*, 82(2), 281–294. <https://doi.org/10.1007/s10493-020-00540-z>
- Pavlovic, R., Nenna, G., Calvi, L., Panseri, S., Borgonovo, G., Giupponi, L., ... Giorgi, A. (2018). Quality traits of “cannabidiol oils”: Cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of european commercially available preparations. *Molecules*, 23(5), 1–22. <https://doi.org/10.3390/molecules23051230>
- Philpott, H. T., O'Brien, M., & McDougall, J. J. (2017). Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*, 158(12), 2442–2451. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>
- Ponti, W., Rubino, T., Bardotti, M., Poli, G., & Parolaro, D. (2001). Cannabinoids inhibit nitric oxide production in bone marrow derived feline macrophages. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 82(3–4), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00357-9](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00357-9)
- Presidência do Conselho de Ministros. (2019). Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro. *Diário da República*, 1ª série(10), 184–191. Obtido de <https://dre.pt/application/conteudo/117821810>

- PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS. (2020). Decreto Regulamentar n.º 2/2020 de 4 de agosto. *Diário da República - I Série-B*, (2), 3179–3182. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/decregul/2/2020/08/04/p/dre>
- República, A. da. (2003). Decreto de lei nº47/2003. *Diário da República n.º 193/2003, Série I-A de 2003-08-22*, 5393–5394. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/lei/47/2003/08/22/p/dre/pt/html>
- Ritter, S., Zadik-Weiss, L., Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). Cannabis, one health, and veterinary medicine: Cannabinoids' role in public health, food safety, and translational medicine. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 11(1), 1–20. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10388>
- Silver, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals*, 9(9), 686. <https://doi.org/10.3390/ani9090686>
- Socala, K., Wyska, E., Szafarz, M., Nieoczym, D., & Wlaż, P. (2019). Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Neuropharmacology*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107733>
- Stanzani, A., Galiazzo, G., Giancola, F., Tagliavia, C., De Silva, M., Pietra, M., ... Chiocchetti, R. (2020). Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 153(5), 339–356. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01854-0>
- Taura, F., Sirikantaramas, S., Shoyama, Y., Yoshikai, K., Shoyama, Y., & Morimoto, S. (2007). Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa. *FEBS Letters*, 581(16), 2929–2934. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.043>
- VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(9), 1840–1851. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>
- Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>
- Ultramar, M. do. (1962). Decreto nº 44763. *Diário do Governo n.º 278/1962, Série I de 1962-12-04*, 1626–1633. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/dec/44763/1962/12/04/p/dre/pt/html>
- Ultramar, M. do. (1965). Decreto n.º 46371. *Diário do Governo n.º 128/1965, Série I de 1965-06-08*, 1626–1633. Obtido de <https://data.dre.pt/eli/dec/46371/1965/06/08/p/dre/pt/html>
- Who. (2018). WHO Expert Committee on Drug Dependence. Delta-9-tetrahydrocannabinol. *World Health Organization technical report series*, 915, 107.
- World Health Organization. Department of Essential Medicines and Health Products, Team of Innovation, A. and U. (2018). Cannabidiol (CBD) Critical Review Report. *Expert Committee on Drug Dependence*, (June), 4–7.

