



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Raul José Monteiro Barata Garcia

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O consumo de canábis e seus derivados e a sua relação com as doenças psiquiátricas: um olhar sobre o panorama português”, sob a orientação do Dr. André Filipe Paiva Loureiro e do Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Raul José Monteiro Barata Garcia**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O consumo de canábis e seus derivados e a sua relação com as doenças psiquiátricas: um olhar sobre o panorama português”, sob a orientação do Dr. André Filipe Paiva Loureiro e do Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

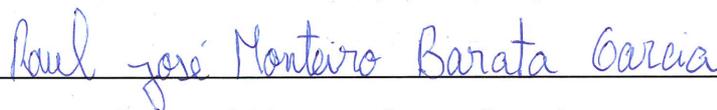
Setembro de 2020

## Declaração de Honra

Eu, Raul José Monteiro Barata Garcia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214388, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O consumo de canábis e seus derivados e a sua relação com as doenças psiquiátricas: um olhar sobre o panorama português” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 08 de setembro de 2020.



(Raul José Monteiro Barata Garcia)

## Agradecimentos

Sinto que seria uma falta de respeito não começar por agradecer àqueles que não falham uma vitória, mas que também não arredam pé numa derrota. Aqueles que dão os melhores conselhos e têm a maior paciência para as minhas parvoíces. Poderia estar aqui a enumerar o porquê de vocês serem as pessoas mais importantes da minha vida, mas apenas digo obrigado mãe e pai.

À minha família, palavras não são capazes de descrever o quanto foram importantes neste meu caminho. Um obrigado muito especial à Nina, à minha tia Leninha e aos meus primos Bernardo, Sara, Diogo e Gonçalo.

À Catarina e à Inês, obrigado por se terem tornado família. Obrigado por nunca me falharem e estarem disponíveis a todas as horas para me ouvir. Nota também de agradecimento ao Manel e ao Miguel por se terem revelado uns verdadeiros companheiros.

Ao Luís, Artur e Júlio, obrigado por serem os irmãos que eu nunca tive. Companheiros das aventuras de todas as horas, seguimos juntos.

Aos meus amigos de São Pedro, obrigado pelos encontros mensais que fizeram a distância parecer menor do que realmente era.

À Catarina, Ana e Mariana, obrigado pelo companheirismo e pelos bons momentos passados. Sem vocês a minha vida seria seguramente mais monótona.

Aos meus afilhados, sem vocês isto certamente teria menos piada. Inês, Carolina, Joana e Diogo, obrigado por não ouvirem os conselhos do padrinho.

À Associação Académica de Coimbra, mais concretamente às Direções Gerais de 2017 e 2018, um muito obrigado por tudo aquilo que me ensinaram e que me fizeram crescer. Um amor maior que só quem lá passa é que percebe. Banaco, Cris, Marco, Mário e Travassos a vocês levo-vos para a vida, obrigado.

À Farmácia Estádio, obrigado pela paciência, disponibilidade e aprendizagem constante. André, Luís e Mónica, obrigado por, de colegas, se terem tornado grandes amigos.

Ao Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira obrigado pela orientação, pelos conselhos e pela compreensão em todos os momentos.

Por fim resta-me agradecer à única pessoa que não pode testemunhar o neto mais novo a terminar o seu percurso académico. Zézito esta é para ti!

## Resumo

O presente documento, composto por um Relatório de Estágio e por uma Monografia, foi elaborado no âmbito da unidade de Estágio Curricular, do 5º ano, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Na primeira parte, referente ao Relatório de Estágio, com recurso a uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), encontra-se descrita a experiência do autor enquanto estagiário, na área de farmácia comunitária, explorando aquele que é o quotidiano de um farmacêutico de oficina.

Na segunda parte, correspondente à Monografia, procurou-se estabelecer uma relação entre o uso da canábis e os distúrbios psiquiátricos. A canábis é a substância ilícita mais utilizada no Mundo e, como tal, a prevalência de alguns distúrbios psiquiátricos começou a ser associada ao seu consumo. Com a descoberta dos principais compostos desta planta, o tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), foi também descoberto o sistema endocanabinóide que é responsável por regular diversas funções homeostáticas. Com a revisão de literatura concluiu-se que o abuso de preparações onde o THC é o composto mais abundante aumenta a probabilidade de desenvolver perturbações psiquiátricas. Quanto ao CBD, desprovido de atividade psicotrópica, está a tornar-se cada vez mais uma opção farmacológica para diversas patologias, entre as quais, a ansiedade, a depressão e a esquizofrenia. Embora os seus mecanismos ainda não estejam perfeitamente definidos, o futuro é bastante promissor no que toca a este composto.

**Palavras-chave:** Análise SWOT, Canábis, CBD, Distúrbios psiquiátricos, Sistema Endocanabinóide, THC.

## **Abstract**

This document, composed of an Internship Report and a Monograph, was elaborated within the Curricular Internship, of the 5<sup>th</sup> year, of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the Pharmacy Faculty of the University of Coimbra.

In the first part, concerning the Internship Report, through a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), the author's experience as an intern in the retail pharmacy area is described, exploring what is the daily life of a retail pharmacist.

In the second part, in regard to the Monograph, an attempt was made to establish a relationship between the use of cannabis and psychiatric disorders. Cannabis is the most widely used illicit substance in the world and, as such, the prevalence of some psychiatric disorders has started to be associated with its consumption. With the discovery of the main compounds of this plant, tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), the endocannabinoid system that is responsible for regulating several homeostatic functions was also discovered. By reviewing some literature, it was possible to conclude that the abuse of preparations where THC is the most abundant compound increases the probability of developing psychiatric disorders. As for CBD, devoid of psychotropic activity, it is becoming more and more a pharmacological option for several pathologies, including anxiety, depression and schizophrenia. Although its mechanisms are not yet perfectly defined, the future is very promising when it comes to this compound.

**Keywords:** Cannabis, CBD, Endocannabinoid System, Psychiatric Disorders, SWOT Analysis, THC.

# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	ii
<b>Resumo</b> .....	iii
<b>Abstract</b> .....	iv
<b>Parte I – Relatório de estágio em farmácia comunitária</b> .....	1
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	2
Introdução .....	3
A Farmácia Estádio .....	4
Análise SWOT.....	5
1. Pontos Fortes.....	5
1.1. Equipa e a sua organização .....	5
1.2. Plano de estágio.....	5
1.3. Localização da farmácia e diversidade de utentes .....	6
1.4. Realização de estágio de verão.....	7
1.5. Preparação individualizada da medicação .....	7
1.6. Sistema de gestão e qualidade.....	8
1.7. Evolução de desempenho e autonomia .....	8
2. Pontos Fracos.....	9
2.1. Inexperiência no atendimento .....	9
2.2. Aconselhamento deficitário em áreas específicas .....	9
2.3. Interpretação de receitas manuais .....	10
3. Oportunidades.....	10
3.1. Preparação de medicamentos manipulados.....	10
3.2. Formação interna e externa.....	11
4. Ameaças.....	12
4.1. Sistema de reservas e gestão de stocks.....	12
4.2. Medicamentos esgotados e rateados .....	12
4.3. Descrédito do estagiário.....	13
4.4. Pandemia de Sars-cov2.....	13
5. Considerações Finais .....	14
6. Referências Bibliográficas.....	15
7. Anexos.....	16
<b>Parte 2 - Monografia</b> .....	19
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	20
Lista de Tabelas .....	21

Lista de Figuras .....	21
1. Preâmbulo .....	22
2. Enquadramento histórico .....	23
3. Sistema Endocanabinóide.....	25
4. Canabinóides.....	30
4.1. Fitocanabinóides.....	30
4.1.1. THC ( $\Delta^9$ - tetra-hidrocanabinol) .....	30
4.1.2. CBD (Canabidiol).....	32
4.1.3. CBG (Canabigerol) .....	33
4.2. Canabinóides sintéticos.....	34
5. Canábis e a doença mental.....	35
5.1. Ansiedade.....	35
5.2. Depressão .....	37
5.3. Esquizofrenia.....	38
6. Canábis Medicinal .....	41
7. Panorama Português .....	43
8. Conclusões e Perspetivas futuras .....	45
9. Referências Bibliográficas.....	47

## **Parte I**

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Dr. André Filipe Paiva Loureiro

Farmácia Estádio

Setembro de 2019 a março de 2020

## **Lista de Abreviaturas**

**FE** - Farmácia Estádio

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos não sujeitos a receita médica

**MSRM** - Medicamentos sujeitos a receita médica

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PUV** - Produtos de Uso Veterinário

**UC** - Universidade de Coimbra

## Introdução

Na sociedade atual, as farmácias e o farmacêutico de oficina apresentam-se, muitas vezes, como o primeiro contacto entre o doente e os cuidados de saúde. Constitui-se como um local onde a comunidade procura satisfazer as suas necessidades, no que que à saúde diz respeito antes de querer recorrer a médicos e enfermeiros. São pilares da comunidade onde estão inseridas e apresentam-se como determinantes no que toca à promoção da saúde pública. São, portanto, portos de abrigo.

De modo a concluir o plano de estudos oferecido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas, é mandatário completar um estágio curricular, no qual foi possível consolidar o vasto leque de conhecimentos adquiridos ao longo do nosso percurso académico e também ter contacto com a realidade profissional em primeira mão, adquirindo assim as competências necessárias para que possamos desempenhar a nossa futura atividade profissional da melhor forma possível.

O estágio curricular pode ser realizado somente em farmácia de oficina ou então pode ser realizado um complemento com outro estágio em ambiente hospitalar ou numa indústria farmacêutica ou ambos, de modo a munir-nos das ferramentas necessárias para lidarmos com os desafios futuros.

Posto isto, realizei o meu estágio curricular, na totalidade, em farmácia de oficina, integrando, assim, a equipa da Farmácia Estádio, situada na Rua D. João III, nº 11, 3030-349, em Coimbra, desde o dia 16 de setembro de 2019 a 12 de março de 2020, chegando, assim, a um total de 810 horas, sob a orientação do Dr. André Paiva, farmacêutico substituto e com o acompanhamento diário dos restantes membros da equipa, Dr. Luís Cavaleiro, Dra. Mónica Gomes, Dra. Ana Caldeira, Técnica Edite Dinis e Técnica Auxiliar Dina Rodrigues.

Este relatório vai ser composto por uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), no qual ser-me-á possível destacar pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças detetadas e ultrapassadas aquando da realização do estágio.

## A Farmácia Estádio

Durante um período da sua história, a Farmácia Estádio localizou-se na Rua do Brasil nº 348, até se mudar para as suas novas instalações localizadas no Estádio Cidade de Coimbra, mais propriamente na Rua D. João III, nº 11, a 10 de abril de 2006. A atual proprietária e Dir. Técnica, a Dra. Ana Isabel Costa Neves Rebelo assumiu estas funções a 13 de junho de 2001.

Nas suas antigas instalações, assumia a posição de pequena farmácia de bairro e, com a mudança, foi possível adicionar novos produtos, novos serviços de saúde e bem-estar, melhorar equipamento, maior envolvimento na promoção de saúde na comunidade e, acima de tudo, melhorar o atendimento ao público com recurso a uma equipa jovem e dinâmica, onde predominam farmacêuticos, mas também com um espaço mais acolhedor para os seus clientes. Premissas que se mantêm até hoje e que são alvo de constante melhoria.

Na sua zona de atendimento ao público, a farmácia conta com três balcões duplos servidos por três baías de fornecimento de medicamentos vindos do *robot*, podendo ser atendidos, em simultâneo, 6 utentes. Para além disso, conta com um espaço de espera amplo através da utilização de apenas duas gôndolas para exposição de alguns produtos e campanhas promocionais, estando os restantes em prateleiras devidamente identificadas e separadas por categoria de onde podemos salientar a dermocosmética, homeopatia, puericultura, higiene oral, puv e sexualidade. O utente, quando se dirige à farmácia, poderá também contar com dois gabinetes de apoio ao utente, nos quais se realizam medições de parâmetros bioquímicos, rastreios capilares e auditivos, consultas de nutrição e consultas de podologia.

No *back office* podemos encontrar o *robot*, uma zona de receção de encomendas e também alguma arrumação dos elementos de maior volume e quantidade. Para além disso, a farmácia dispõe de um laboratório, onde se realiza a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas, o gabinete de preparação individualizada de medicação, o gabinete da contabilidade, o gabinete da direção técnica, instalações sanitárias, copa e armazém.

O horário de funcionamento da Farmácia Estádio é alargado:

- das 8h30 às 21h de segunda a sexta-feira;
- das 9h às 19h aos sábados.

Uma vez a cada 18/20 dias, por escala rotativa com as outras farmácias do concelho, a farmácia tem serviço permanente, 24 horas por dia:

- das 8h30 às 23h com porta aberta;
- das 23h às 8h30 pelo postigo.

## Análise SWOT

Consiste numa ferramenta de análise entre o ambiente interno e externo de uma empresa, contudo pode ser adaptada a vários contextos. Como tal, em seguida pode-se encontrar uma análise SWOT, onde é possível analisar aquilo que foi o meu estágio em farmácia comunitária.

### I. Pontos Fortes

#### I.1. Equipa e a sua organização

A Farmácia Estádio dispõe de uma equipa jovem, qualificada e dinâmica que é liderada pela proprietária e diretora técnica Dra. Ana Isabel Rebelo que, embora não esteja sempre presente, acompanha o dia-a-dia da farmácia com extrema dedicação e sempre disponível para intervir caso seja necessário. Na sua ausência, é o Dr. André Paiva responsável pelo bom funcionamento da farmácia. Parte desse bom funcionamento recai no facto de cada membro da equipa ter tarefas e responsabilidades definidas, criando um ambiente de trabalho favorável e que, caso seja necessário algum tipo de ajuda, saibamos a quem nos temos de dirigir. Sendo uma equipa tão jovem, o seu relacionamento com os estagiários é facilitado, permitindo que qualquer dificuldade que surja seja colmatada com a ajuda de todos, potenciando, desta forma, a aprendizagem dos mesmos.

#### I.2. Plano de estágio

Ao iniciar este novo ciclo de aprendizagem, os estagiários são recebidos na farmácia com um manual de acolhimento e integração cedido com todas as informações necessárias, onde consta um plano de estágio de acordo com os requisitos exigidos pela faculdade. Este plano contém etapas bem definidas, de forma a que todos os conhecimentos adquiridos ao longo das diversas fases culminem num profundo entendimento de como funciona, de forma prática, a farmácia. Numa fase inicial, foi-nos apresentada a receção de encomendas e gestão

de produtos, havendo, assim, um contacto inicial com os produtos presentes na farmácia e que se apresenta como uma etapa fundamental para haver uma familiarização com os medicamentos dispensados ao balcão e para as instituições parceiras, bem como gestão de stocks de produtos com e sem rotação. É também nesta altura que temos o nosso primeiro contacto, em contexto de vida real, com o sistema de gestão do medicamento, o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Esta fase apresenta-se como sendo crucial para que possamos desempenhar bem as nossas funções com o passar do tempo e avanço do estágio.

Concomitantemente, foi-nos dada uma formação de carácter obrigatório, onde nos são transmitidos os procedimentos a seguir para a realização de rastreios no gabinete de atendimento ao utente. A realização destes rastreios permite a criação de uma melhor relação com o utente e, assim, poder transmitir alguns conhecimentos que possam representar uma melhoria na vida do mesmo.

A fase seguinte consiste na observação de alguns atendimentos realizados pela equipa da FE e, quando ficaram reunidas as condições necessárias ao meu sucesso, fui encaminhado para o atendimento, sempre acompanhado. Após algum tempo, foi-me conferida autonomia e responsabilidade para a realização de atendimento ao público de forma independente. É importante referir que todos os elementos da equipa sempre se mostraram disponíveis para a resolução de qualquer problema, bem como para o esclarecimento de alguma dúvida que surgisse ao longo do atendimento, permitindo assim uma evolução constante das minhas competências.

### 1.3. Localização da farmácia e diversidade de utentes

A Farmácia Estádio encontra-se numa zona da cidade de Coimbra com uma elevada densidade populacional. Esta é uma zona não só de habitação, como também com um elevado número de outras ofertas, tais como cafés, restaurantes, bancos, escolas, igrejas, ginásios e um centro comercial, o que permite que haja um fluxo constante de utentes durante o horário de funcionamento. Outro aspeto de particular relevância é a existência de um elevado número de clínicas de saúde privadas nas imediações da farmácia e sendo que duas delas se localizam a escassos metros da entrada da farmácia, o que lhe permite captar esses utentes que, à saída da sua consulta ou tratamento, têm a oportunidade de aviar logo a receita.

Como consequência de tudo aquilo que foi referido anteriormente, a diversidade de utentes e de atendimentos é enorme. A zona da Solum caracteriza-se como uma zona de

habitação de uma classe média-alta, de famílias diversificadas desde com crianças e jovens ou já mesmo só de idosos com um poder de compra acima da média, permitindo que, desta forma, para além da dispensa de MSRM e MNSRM, haja a oportunidade para a venda de outros tipos de produtos, tais como dermocosmética e suplementos alimentares. Contudo, a farmácia possui também utentes de um nível socioeconómico mais baixo que representam uma grande fatia dos atendimentos diários. Face à sua situação económica são, por vezes, mais recetivos à compra de genéricos, permitindo-nos desmistificar a sua utilização.

Em suma, este conjunto de pessoas e situações representa uma mais-valia para a farmácia e principalmente para o estagiário, pois permite-lhe ter contacto com vários tipos de atendimentos e adquirir todos os conhecimentos e sensibilidade necessária para lidar com toda a população.

#### I.4. Realização de estágio de verão

Com a minha formação a chegar quase ao fim e ainda não tendo realizado o estágio curricular, julguei que a realização de um estágio de verão seria de uma enorme valia, de modo a vivenciar o que seria a farmácia no seu quotidiano. Neste sentido, no verão de 2018, por iniciativa própria, dirigi-me à FE, com o intuito de saber a disponibilidade de me receberem como estagiário, sabendo previamente que já era hábito a farmácia participar no programa de Estágios de verão da UC, e a resposta foi afirmativa. Durante este período, foquei-me nas tarefas do *back office* onde tive oportunidade de ter um primeiro contacto, na ótica de utilizador, com o Sifarma 2000<sup>®</sup> e conhecer o processo do aprovisionamento. Este período permitiu-me chegar ao estágio curricular mais confiante em desempenhar as tarefas que me foram sendo atribuídas.

#### I.5. Preparação individualizada da medicação

A preparação individualizada da medicação pode ser definida como “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita”(Direção Geral da Ordem dos Farmacêuticos, 2018) e, no caso da FE, a sua aplicabilidade foca-se em dois grupos, os utentes que, por algum tipo de limitação física ou psíquica ou regime terapêutico complexo, não estão capacitados para realizarem a sua terapêutica de modo a que esta tenha a eficácia desejada e também em utentes em que a

terapêutica é da responsabilidade de uma instituição cuidadora.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de participar na preparação individualizada de medicação, quer para clientes particulares da farmácia, quer para instituições parceiras. Tive ainda a oportunidade de me deslocar a algumas dessas instituições acompanhando o colega responsável pelas mesmas, revelando-se uma mais valia na minha formação, pois foi-me possibilitado o contacto com várias realidades e, assim, ter uma melhor noção da importância que este serviço farmacêutico representa para as farmácias, farmacêuticos, mas principalmente para os utentes.

#### 1.6. Sistema de gestão e qualidade

Com o intuito de melhorar o serviço prestado diariamente a toda a população, a FE achou que, de modo “a melhor executar a sua atividade e concretizar os objetivos que lhe são inerentes”, seria capital a implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade. Este sistema encontra-se de acordo com a norma NP EN ISO 9001/2015 e o referencial Boas Práticas de Farmácia que têm como o desígnio “adotar uma abordagem por processos, incorporando o ciclo PDCA (*Plan, Do, Check, Act*) de melhoria contínua, e integra o pensamento baseado em risco, permitindo não só a fidelização do cliente como também a competitividade da organização assente nos pilares da sustentabilidade” (APCER, 2020).

#### 1.7. Evolução de desempenho e autonomia

Com o avançar do tempo, os conhecimentos teóricos adquiridos durante as aulas e aquilo que aprendia todos os dias de novo na farmácia foram-se fundindo, permitindo que houvesse uma evolução ininterrupta no meu desempenho. Esta evolução de conhecimentos foi, em grande parte, possível pela autonomia que me foi dada por parte da equipa da farmácia desde o início do meu estágio. Embora autónomo, tive sempre o apoio de todos para que, quando algum obstáculo surgisse, fosse ultrapassado com o seu suporte, permitindo-me assim crescer e desenvolver as competências indispensáveis ao dia-a-dia de uma farmácia.

Inserido na metodologia *Kaizen*, a FE avalia todos os membros da sua equipa em diversos índices de desempenho, nos quais os estagiários foram também incluídos. Esta informação analítica revelou-se de extrema importância, pois permitiu ter algo que avaliasse

quantitativamente o nosso trabalho, mas, ao mesmo tempo, ter informação concreta de onde teríamos de melhorar.

## 2. Pontos Fracos

### 2.1. Inexperiência no atendimento

O nosso curso tem uma oferta formativa muito vasta e bem estruturada, porém a teoria tem um papel de destaque. Havendo uma componente teórica muito forte, por vezes leva a que a prática seja um pouco esquecida, nomeadamente as situações do quotidiano de uma farmácia. Esta lacuna na nossa formação refletia-se, no início, num tempo de atendimento superior àquilo que seria desejável. Aliado a essa situação, temos ainda de acrescentar o facto de existir algum medo e insegurança pessoal no início de todo este processo. Todos estes fatores levaram a que, em algumas situações, os utentes ficassem aborrecidos com a duração mais prolongada do atendimento.

Posto isto, é importante realçar, de novo, o papel preponderante que a equipa da FE teve para que eu conseguisse ultrapassar este obstáculo, mostrando-se sempre presente para agilizar qualquer situação. Com o decorrer do estágio, todos estes novos procedimentos e conhecimentos foram ficando cimentados, tornando-me capaz de realizar as tarefas que me eram solicitadas com maior rapidez e eficácia.

### 2.2. Aconselhamento deficitário em áreas específicas

Ao longo do estágio, fui verificando que o meu aconselhamento tinha lacunas em áreas bastante específicas, nomeadamente em dermofarmácia e cosmética, homeopatia, puericultura e produtos de uso veterinário. Embora no plano de estudo do MICF estejam contempladas as áreas da dermofarmácia e cosmética e dos produtos de uso veterinário, sinto que estas não se encontram devidamente direcionadas para o aconselhamento farmacêutico. No caso da dermofarmácia e cosmética, embora já tivesse adquirido alguns dos conhecimentos teóricos durante a minha formação académica, senti que, no momento em que era confrontado com um aconselhamento, ficava bastante confuso com as diferentes marcas e, mesmo dentro de uma marca específica, pelas diferentes gamas existentes. Quando tal situação acontecia, solicitava o auxílio a qualquer um dos meus colegas, de modo a poder satisfazer o pedido do

utente e aprender através da observação. Quanto maior foi o contacto com este tipo de aconselhamentos, mais autónomo fiquei e maior se tornou a minha capacidade para indicar o produto certo.

### 2.3. Interpretação de receitas manuais

No decorrer de todo o meu estágio, uma grande barreira com que me deparei foi a leitura e dispensa de algumas receitas manuais que, por vezes, por caligrafia mais difícil de compreender por parte dos médicos prescritores, tornava-se um obstáculo para um bom atendimento, levantando dúvidas e originando erros na dispensa. No entanto, com a ajuda de toda a equipa da FE, todos esses contratemplos foram sendo resolvidos e, quanto mais receitas manuais eu dispensava, cada vez menos fui necessitando de ajuda.

## 3. Oportunidades

### 3.1. Preparação de medicamentos manipulados

Na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, encontram-se aprovadas as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar e, como tal, esta define um medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. É ainda referido, na alínea 1.3 da mesma portaria, que “a supervisão das operações pode ser delegada num farmacêutico-adjunto” situação que se verifica na FE (Ministério da Saúde, 2004).

Tendo, nas suas instalações, a presença de um laboratório corretamente equipado, a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas assume-se como um serviço diferenciado ao serviço dos utentes da farmácia. Ao longo do estágio, tive oportunidade de rever alguns conceitos já aprendidos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, bem como pô-los em prática na preparação de algumas formulações. Como exemplo deixo em anexo (ver Anexo 1) a ficha de preparação e o rótulo de umas cápsulas solicitadas por indicação médica (ver Anexo 2).

Devido à escassez no mercado de soluções desinfetantes antes do anúncio de pandemia e para tentar satisfazer as necessidades dos seus clientes a FE procedeu à produção de uma

solução alcoólica desinfetante, seguindo as orientações dadas pela Organização Mundial de Saúde.

### 3.2. Formação interna e externa

Citando o artigo 12º do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade” (Ordem dos Farmacêuticos, 1998) e, como tal, durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em várias formações com a restante equipa.

A nível de formações internas, como já foi referido anteriormente, tive uma formação inicial dada por um membro da farmácia, de modo a que estivéssemos habilitados a avaliar a pressão arterial e analisar parâmetros bioquímicos aos utentes. Para além do que foi mencionado anteriormente, tive oportunidade de assistir ainda a formações dadas pelo Laboratório Filorga Cosmético, onde foi apresentada toda a sua gama de produtos, a uma formação da marca ISDIN onde se falou essencialmente das suas linhas destinadas à mulher e à sua higiene íntima e a linha para bebés. De salientar também, uma formação referente ao Espaço Animal onde foi possível rever alguns conceitos já aprendidos na unidade curricular de PUV, recordar algumas características de produtos já no mercado e algumas novas alternativas.

A nível de formações externas, foi-nos possibilitado o comparecimento a algumas ações de formação acompanhando alguns membros da equipa da Farmácia Estádio. Posto isto, pude assistir a uma formação que tinha como tema “Vulvovaginites e Contraceção” promovida pela Gedeon Richter, outra sobre o sono e as suas problemáticas promovida pela Delegação do Centro da Associação Nacional de Farmácias e, por fim, outra com o tema “Nutrição clínica- como tratar a desnutrição” associada à marca Fresubin.

A presença neste tipo de atividades permite não só a consolidação daquilo que foi aprendido durante o curso, mas também a obtenção de um novo leque de conhecimentos variados e relevantes para um melhor atendimento ao utente.

## 4. Ameaças

### 4.1. Sistema de reservas e gestão de *stocks*

Aquando do meu estágio de verão, a reserva de produtos era realizada através do preenchimento de um pequeno formulário (ver Anexo 3), onde se identificava o utente que requereu a reserva, contacto, data do pedido e quem a realizou e depois colocava-se com um elástico à volta do produto. No entanto, no decorrer do estágio, passou a utilizar-se o sistema de reservas do Sifarma 2000<sup>®</sup>, que permite que todas as reservas fiquem informatizadas e organizadas corretamente (ver Anexo 4). Este novo sistema, embora muito mais eficaz na gestão de *stocks*, não tem sido o mais fácil de implementar durante o atendimento, pois, por vezes, devido a limitações do sistema informático, provoca a demora no atendimento. Este constrangimento, por vezes, leva a que essa reserva seja feita da maneira “antiga”, provocando erros de *stock*, porque o medicamento é frequentemente retirado do *robot* e colocado no local das reservas, mas não está verdadeiramente reservado no sistema. Esta situação pode induzir em erro quem está no balcão, dizendo a um utente que temos uma embalagem disponível de um certo produto, quando esta já se encontra indisponível.

### 4.2. Medicamentos esgotados e rateados

A problemática dos medicamentos esgotados não é inédita e é um problema que teima em resistir, representando, na minha opinião, uma das maiores ameaças externas que as farmácias enfrentam. Existem vários motivos pelos quais podem estar esgotados, como, por exemplo, a quebra na produção ou a quebra na cadeia de distribuição, entre outras. Sendo isto já um problema recorrente, a FE tem um impresso onde regista quais os medicamentos em falta, laboratório e contactos dos mesmos. Após ser realizado um contacto com esse mesmo laboratório, inquirindo-o acerca da data prevista de abastecimento, essa informação é registada e fixada em local combinado e conhecido por todos os membros da equipa. Durante o meu período de estágio, foram feitos mais de uma dezena de contactos para laboratórios de medicamentos esgotados.

Toda esta situação causa constrangimento e ansiedade aos doentes, exigindo, em muitas das situações, uma segunda consulta, quer para troca para um medicamento genérico ou então para outra molécula passível de provocar um efeito semelhante e adequado ao seu plano terapêutico.

### 4.3. Descrédito do estagiário

Na FE, os estagiários para além da sua identificação com o logótipo da faculdade, nome e número de estudante estavam também identificados através do uso de uma bata de cor diferente dos restantes membros da equipa. Embora esta demarcação seja, no fundo, um apelo à sensibilidade do utente para com a pessoa que o atende nem sempre esta situação ocorreu. Alguns utentes revelavam-se rudes e autoritários ou até mesmo a recusa do atendimento por parte dos estagiários. De referir que isto foram situações esporádicas. Embora haja quem nos apoie e nos deseje as maiores felicidades no nosso percurso, são estes episódios mais infelizes que nos deixam de pé atrás, principalmente quando acontecem no início do atendimento ao público.

### 4.4. Pandemia de Sars-cov2

Durante o mês de dezembro começaram a surgir notícias sobre o surto de um vírus que estaria a acontecer na cidade de Wuhan, província de Hubei na República Popular da China. Mais tarde veio-se a descobrir que seria um novo tipo de coronavírus que se viria a chamar Sars-cov2 e que provocava aquilo que chamamos de Covid-19. Embora existisse parencas com o vírus da gripe o seu avanço provocava uma insuficiência respiratória grave e poderia levar à morte, principalmente nos grupos de risco. Com o espalhar das notícias começou a notar-se uma crescente preocupação na população. O vírus começou a aparecer na Europa através de países como Itália, França e Espanha e a preocupação aumentou ainda mais devido à nossa proximidade com esses países. Antes de existirem casos em Portugal a população começou a abastecer-se de medicamentos com medo que estes acabassem colocando em esforço laboratórios, armazenistas e farmácias. O período pré-estado de emergência revelou-se como sendo de extremo stress para quem tinha de estar ao balcão devido ao elevado número de atendimentos realizados, pedidos constantes de material de proteção individual que por vezes não era possível satisfazer e ao geral pânico da população. Como agentes de saúde pública coube-nos informar quais as medidas necessárias a tomar de modo a diminuir o risco de propagação deste vírus seguindo as normas da OMS que existiam à data. A 11 de março de 2020 a OMS declarou a Covid-19 como pandemia seguindo-se a primeira declaração de estado de emergência a 18 de março de 2020 por sua excelência o Presidente da República e embora o meu estágio já tivesse chegado ao fim, as semanas que antecederam estes eventos não foram ricas em possíveis casos de aconselhamento

farmacêutico pois quase todos os atendimentos consistiam na procura de equipamentos de proteção individual e soluções desinfetantes. Embora o volume de trabalho fosse bastante elevado e não muito variado este período serviu para podermos contactar com um ambiente de uma crise de saúde pública, situação bastante rara.

## 5. Considerações Finais

O nosso percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com este estágio em farmácia de oficina que resulta numa aplicação total de todos os nossos conhecimentos.

Considero que o estágio na Farmácia Estádio foi uma experiência extremamente enriquecedora que me permitiu crescer como pessoa, mas principalmente como futuro farmacêutico. Embora tenha existido um choque no início do estágio cheguei à conclusão que a nossa futura profissão está assente num pilar muito importante que é a constante aprendizagem e adaptação de modo a melhor satisfazer as necessidades da comunidade onde estamos inseridos.

Resta-me apenas agradecer à equipa da Farmácia Estádio por toda a disponibilidade e paciência, em particular àqueles que de colegas passaram a amigos e aos amigos que mais amigos ficaram.

## 6. Referências Bibliográficas

APCER - **ISO 9001**, atual. 2020. [Consult. 29 abr. 2020]. Disponível em : <https://apcergroup.com/pt/certificacao/pesquisa-de-normas/81/iso-9001>>

DIREÇÃO GERAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma Geral de preparação Individualizada de Medicação. 30-NGE-00-010-02 (2018) 1-21.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria nº594/2004, de 2 de junho. **Diário da República, 1.ª série-B**. 129:2004) 3441-5.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998) 1-9.

## 7. Anexos

### Anexo I - Exemplo de ficha de preparação de medicamentos manipulados



**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados**



Medicamento: Cápsulas

Composição por cápsula: 50mg fosfatidilserina; 225mg ashwagandha;

50mg Coenzima Q10; 425mg L-Carnitina

Forma Farmacêutica: Cápsula

Data de Preparação: 20/02/2020

Número do Lote: \_\_\_\_\_

Quantidade a Preparar: 720

Matérias Primas	N.º do Lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade por cápsula	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Operador Data	Supervisor Data
Fosfatidilserina	L20010065	Fagron	Fagron	50mg	18g	18g		
Ashwaganda	S1916808	Acofarma	Ph.Eur.	225mg	81g	81g		
Coenzima Q10	180106	Acofarma	Ph.Eur. 9.3	50mg	18g	18g		
L-Carnitina	190319	Acofarma	USP41	425mg	153g	153g		
Excipiente nº1	13K22-T03	Fagron	Fagron	60mg	43,2g	43,2g		
Hygrocaps 00 Brancas	L17100031	Fagron		1cáp	720cáp	720cáp		

Preparação	Rubrica do Operador
1. Pesar a matéria-prima.	
2. Misturar a matéria-primas por ordem de massa com o excipiente.	
3. Encapsular e colocar as cápsulas em boião.	
4. Rotular.	
5.	
6.	
7.	
8.	

ATD-IMP-10-01

## Anexo 2 - Exemplo de rótulo

 <b>Farmácia Estádio</b>	
Dir. Téc. Ana Isabel da Silva C. N. Oliveira Rebello Rua D. João III, n.º 11 * 3030-349 Coimbra Telef239792470 * Fax239792471	
<u>Lote:</u> Emb. 1/2	<u>Data:</u> 20/02/2020
<u>Preço:</u> €	
<u>Doente:</u>	
<u>Médico:</u> Dr.	
<b>Composição de 4 cáp:</b>	
Fosfatidilserina	100mg
Ashwagangha	450mg
Coenzima Q10	100mg
L-Carnitina	850mg
Excipiente q.b.p.	4 cáp.
<u>Posologia:</u> Tomar <b>4 cápsulas</b> antes do pequeno-almoço	
<u>Quantidade:</u> 720 cápsulas	
Medicamento para administração oral. Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz. <b>Manter fora do alcance das crianças.</b> <u>Prazo de Utilização:</u> 6 meses	
ATD-IMP-11-01	

## Anexo 3 - Exemplo de reserva manual

 Farmácia Estádio	<h1><u>Reservado</u></h1>
Nome do cliente:	
Contato:	
Data:	
Operador:	
Prazo da reserva:	
ATD-IMP-13-01	

#### Anexo 4 - Exemplo de reserva do Sifarma 2000®

FARMACIA ESTADIO  
RUA D. JOAO III, Nº 11  
3030-349 COIMBRA  
Tel.:239792470 Cód. ANF 15890

---

RESERVA DE PRODUTOS

---

Reserva Nº: U010/770  
Data: \_\_\_\_\_

Cliente: RAUL JOSE MONTEIRO BARATA GARC  
Tel: \_\_\_\_\_ Tlm: \_\_\_\_\_  
Email: \_\_\_\_\_

---

COD	QTD	Produto
3854585	1	Ben-U-Ron, 500 mg x 20 comp

---

Valor Pago (Euros): 0,00

NÃO PAGO



R00770U0101

## **Parte 2**

### **Monografia**

“O consumo de canábis e seus derivados e a sua relação com as doenças psiquiátricas: um olhar sobre o panorama português”

Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira

## Lista de abreviaturas

**2-AG** - 2-araquidonilglicerol

**AA** - Ácido araquidónico

**AEA** - Anandamina

**cAMP** - Adenosina monofosfato cíclica

**CBD** - Canabidiol

**CB1** - Recetor canabinóide do tipo 1

**CB2** - Recetor canabinóide do tipo 2

**DAG** - Diacilglicerol

**DAGL $\alpha$**  - diacilglicerol lipase- $\alpha$

**DPOC** - Doença pulmonar obstrutiva crónica

**EtNH<sub>2</sub>** - Etanolamina

**FAAH** - fatty acid amid hydrolase

**GABA** - Ácido gama-aminobutírico

**GPCR** - Recetor acoplado à proteína G

**MAGL** - monoacilglicerol lipase

**NAPE** - N-acil-fosfatidiletanolamina

**NAPE-PLD** - N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D específica

**THC** - Tetrahydrocannabinol

**TRPV1** - transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Indicações terapêuticas da canábis medicinal e a qualidade da evidência científica .....	41
Tabela 2 - Resumo das vantagens e desvantagens do uso de canábis medicinal.....	43

## Lista de Figuras

Figura 1- Estrutura química da Anandamina .....	26
Figura 2 - Estrutura química do 2-araquidoilglicerol.....	26
Figura 3 - Distribuição dos endocanabinóides ao longo do corpo humano e distribuição dos recetores CB1, CB2 e CB3 .....	27
Figura 4 - Esquema simplificado do funcionamento do sistema endocanabinóide.....	28
Figura 5 - Estrutura química do THC ou tetra-hidrocanabinol.....	30
Figura 6 - THC liga-se aos recetores CB1 dos neurónios glutamatérgicos e GABAérgicos perturbando a sinalização endocanabinóide retrógada normal dos neurónios dopaminérgicos .....	31
Figura 7 - Estrutura química do canabidiol.....	32
Figura 8 - Resumo dos efeitos farmacológicos do CBD .....	33
Figura 9 - Estrutura química do canabigerol .....	33
Figura 10 - Alterações bioquímicas provocadas pelos endocanabinóides .....	37
Figura 11 - Neurofarmacologia do CBD .....	40

## I. Preâmbulo

Ao longo da história mundial as plantas têm sido a fonte predominante de medicamentos, situação que ainda hoje se verifica em sociedades não industrializadas. Uma das mais versáteis em termos da sua fitoquímica é a canábida. Esta versatilidade levou a que não só fosse usada para fins terapêuticos, mas também para fins recreativos.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a canábida é sem qualquer tipo de dúvida a substância ilícita mais usada, cultivada e traficada no mundo representando metade das apreensões mundiais de drogas. A prevalência anual para o consumo de canábida é de 2,5% da população mundial comparando com 0,2% da cocaína e 0,2% dos opiáceos. Embora seja considerada uma droga leve desde há muito tempo, têm surgido cada vez mais evidências da adição e dos danos psicológicos provocados (World Health Organization, 2020).

A plantas do género *Cannabis*, comumente conhecidas como canábida ou marijuana, tem presente na sua composição mais de 500 componentes dos quais 104 foram identificados até ao momento como sendo canabinóides (Pertwee, 2015). Destes componentes, dois têm vindo a receber mais atenção, são eles o  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ - tetra-hidrocanabinol) e o CBD (canabidiol).

Como consequência do consumo generalizado de canábida que se verifica na sociedade atual, têm, de forma legal ou ilegal, surgido cada vez mais casos de associação entre o uso desta droga e o aparecimento de distúrbios psiquiátricos associados, independentemente dos modos de administração.

Assim, nesta monografia, pretende-se abordar a história da utilização da canábida, explorando o conhecimento científico existente sobre esta planta. Serão mencionados, mais à frente, o regulador homeostático associado à canábida, o sistema endocanabinóide, os canabinóides de maior relevância para a investigação científica (THC e CBD) bem como os efeitos provocados pelo consumo desta planta em doenças mentais como a ansiedade, a depressão e a esquizofrenia.

Além disso, serão abordadas algumas aplicações da planta relativamente a outras patologias e será ainda feito o enquadramento legal para o uso destas substâncias controladas, de acordo com a legislação portuguesa.

## 2. Enquadramento histórico

O Homem tem-se vindo a servir, para diferentes efeitos, de várias plantas ao longo da história. No campo das aplicações medicinais, a canábis é um bom exemplo. Esta é uma planta com uma enorme variabilidade morfológica (tamanho das sementes) e de grande versatilidade, podendo ser utilizada área alimentar, como combustível, para produção de fibras e medicinalmente (Russo, 2016).

Na China, há registos bastante antigos da utilização da canábis. Um exemplo desses registos foi o papel, produzido a partir de fibras de canábis, descoberto no túmulo do Imperador Wu (104-87 A.C.) da Dinastia Han. Do ponto de vista medicinal, a utilização desta planta surge descrita na farmacopeia mais antiga do Mundo, a *pen-ts'ao ching*, onde o seu uso era indicado em casos de dor reumática, distúrbios do aparelho reprodutor feminino, malária, entre outros (Zuardi, 2006).

A importância que esta planta obteve nos territórios da Ásia Central não se compara com a importância que assumiu na Índia, estando intimamente ligada à religião (1000 anos A.C.) onde lhe estavam designadas virtudes sagradas. Uma coletânea de textos sagrados designada de *Atharva Veda* chega a designá-la como uma das 5 plantas sagradas e como fonte de alegria e portadora de liberdade (Touw, 1981).

Na Europa, acredita-se que tenha sido trazida por invasores Cítios originários da Ásia Central e que chegaram até muito perto do mar Mediterrâneo (Aldrich, 1997). No entanto, referências ao uso da Canábis por parte de Gregos e Romanos é escassa indicando que o seu uso era limitado e provavelmente não documentado (Mikuriya, 1969; Touw, 1981).

Desde o início da era Cristã até meados do século XVIII houve uma dispersão desta planta para o Médio Oriente, em África já era conhecida pelo menos no século XV (Toit, Du, 1980) e nas Américas o seu uso começou pela América do Sul com sementes vinda de países como Angola no século XVI (Pinho, 1975). Na Europa durante todo este período a canábis era usada essencialmente pelas suas fibras, enquanto que o seu uso medicinal não era conhecido ou era confundido com o do Ópio (Aldrich, 1997). Mais tarde durante o século XIX e início do século XX começaram a surgir publicações de médicos Europeus promovendo as suas propriedades terapêuticas. Nesta altura, desencadeou-se um aumento significativo de publicações, um pouco por todo o Mundo, com laboratórios como a Merck (Alemanha) e a Parke-Davies (Estados Unidos da América) a publicitar tinturas e/ou extratos (Frankhauser, 2002). No início do século XX as indicações para a canábis baseavam-se em três áreas mais

concretas: Sedativa ou Hipnótica, Analgésica e Outros onde estavam incluídos maioritariamente distúrbios do sistema digestivo e geniturinário (Aldrich, 1997).

Devido a uma série de acontecimentos como o aparecimento da aspirina e das agulhas hipodérmicas que cobriam algumas das indicações desta planta o seu uso durante as primeiras décadas do século XX foi reduzido (Frankhauser, 2002). No entanto, na segunda metade do século XX houve um redescobrimto da canábis devido ao seu uso hedonístico (Frankhauser, 2002). Mais tarde, com a descoberta do seu principal componente (  $\Delta^9$ - tetra-hidrocanabinol - THC), houve um maior aumento na pesquisa dos componentes ativos desta planta, atingindo-se o pico no início da década de 1970 (Russo e Guy, 2006).

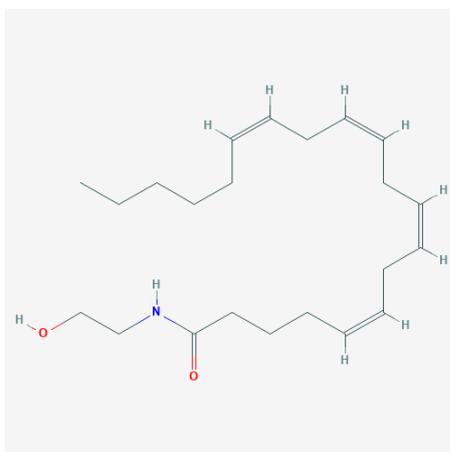
Atualmente, encontramos-nos perante o início de um novo ciclo na investigação científica, focada nos usos e aplicações desta planta, depois dos seus componentes principais e mecanismos de ação serem já bem conhecidos.

### 3. Sistema Endocanabinóide

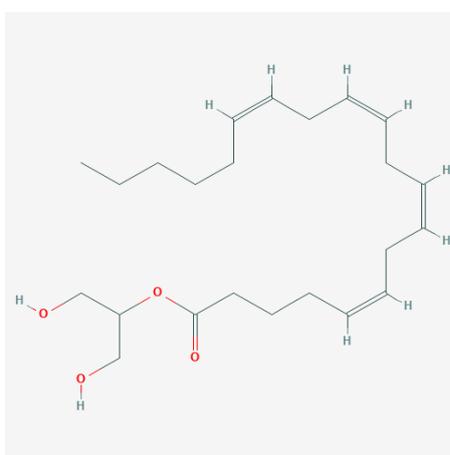
Inúmeros benefícios físicos, psicológicos e emocionais foram atribuídos à canábis desde que esta foi inicialmente reportada na farmacopeia Chinesa. O seu consumo ao longo da história foi variando entre o uso generalizado e a sua proibição. No século XX, mais concretamente em 1964, voltou a ser o centro das atenções com a descoberta da estrutura química do  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol (THC) por Gaoni e Mechoulan (Zuardi, 2006), o que levou a um aumento das investigações sobre os componentes ativos desta planta.

Com a descoberta do THC descobriu-se também um sistema endógeno de sinalização, complexo e multimodal, envolvido na regulação de inúmeros processos fisiológicos, denominado de sistema endocanabinóide. Este consiste num conjunto de genes que codificam os endocanabinóides (eCBs), os seus recetores (CBRs), e as enzimas, envolvidas na síntese e degradação dos mesmos (Joshi e Onaivi, 2019). O sistema endocanabinóide funciona como um regulador massivo de funções homeostáticas no cérebro, pele, sistema digestivo, fígado, sistema cardiovascular, funcionamento geniturinário e até mesmo no osso (Russo, 2016).

No que se refere a endocanabinóides, o primeiro a ser descoberto foi a anandamida (AEA) (Figura 1), em 1992, a partir de extratos de cérebro suíno, seguindo-se o 2-araquidonil glicerol (2-AG) (Figura 2) oriundo de intestinos caninos (Boisselier, Le *et al.*, 2017). O primeiro funciona como um agonista parcial dos CBR enquanto que o segundo funciona como agonista total e apresenta-se em maior quantidade no cérebro. Estes dois ligandos endógenos podem-se ligar, pelo menos, a dois GPCRs (recetores acoplados à proteína G) conhecidos como CB1R (recetor canabinóide do tipo 1) e CB2R (recetor canabinóide do tipo 2) tendo, no entanto, aparecido novos alvos como os recetores transitórios de canais de potencial, TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) também denominado, por alguns autores, como o CB3R e que se apresenta como sendo o recetor onde a anandamida é um agonista total (Boisselier, Le *et al.*, 2017; Joshi e Onaivi, 2019).



**Figura 1** - Estrutura química da Anandamina. (Retirado de PubChem Database, 2020).



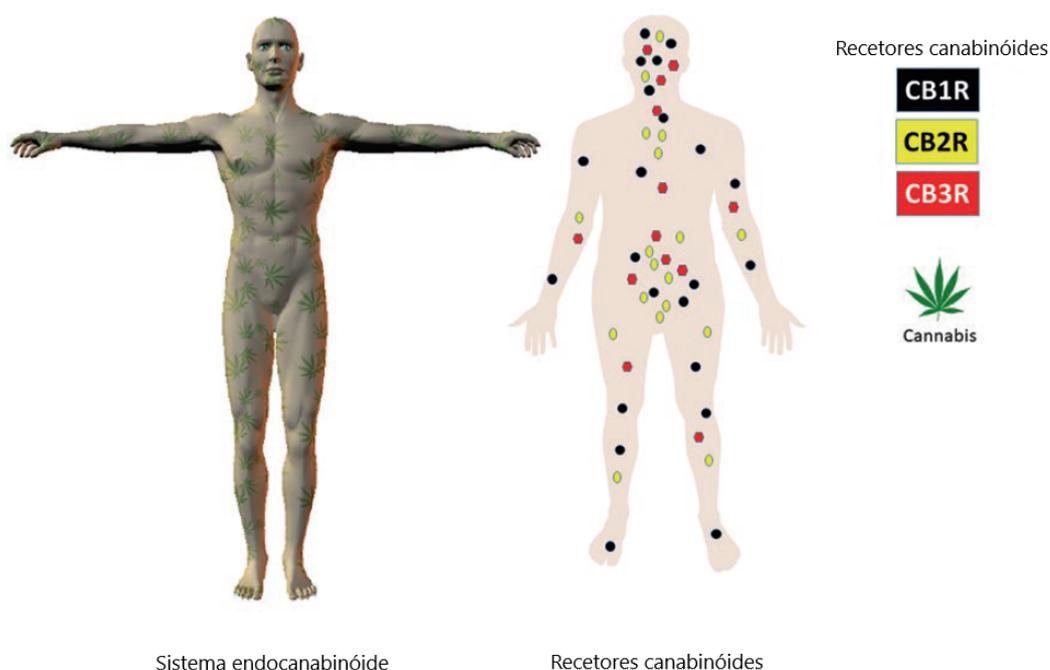
**Figura 2** - Estrutura química do 2-araquidoilglicerol. (Retirado de PubChem Database, 2020).

Devido à natureza lipofílica dos canabinóides, era assumido que estes compostos exerciam um efeito biológico sem provocar alterações específicas na membrana celular. No entanto, com a descoberta do THC e, subsequente aparecimento de canabinóides sintéticos, foi possível mapear e caracterizar farmacologicamente os locais onde estas moléculas se ligavam (Zou e Kumar, 2018).

O recetor CBI (CB1R) é composto por 472 aminoácidos e é codificado pelo gene CNR1, nos humanos (Zou e Kumar, 2018), sendo um recetor abundante no sistema nervoso central (SNC) com elevada densidade em áreas como o bulbo olfatório, o córtex cerebral, o hipotálamo, o hipocampo e o cerebelo (Figura 3), o que sugere o seu envolvimento na modelação da memória, emoção, dor e movimento. A sua ativação inibe a formação cAMP através de proteínas G, resultando numa diminuição dos processos de fosforilação dependentes da proteína cinase A (Boisselier, Le *et al.*, 2017), o que leva a uma ativação dos canais de potássio do tipo A e consequente hiperpolarização da membrana (Fernández-López

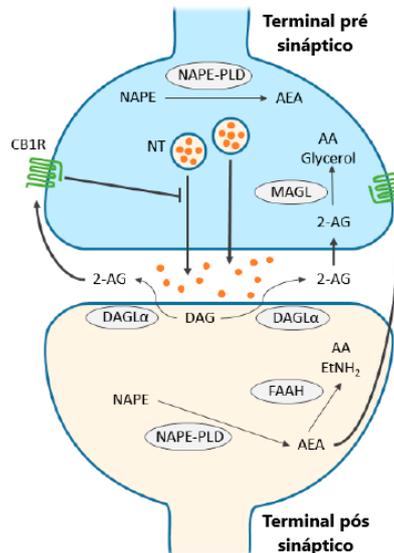
et al., 2013). Este tipo de recetores pode também ser encontrados, embora em menor densidade, no músculo liso, no miocárdio, adipócitos e em neurónios simpáticos pré-gangliónicos integrados no sistema autónomo e no sistema endócrino.

O tipo 2 do recetor canabinóide (CB2R) está codificado no gene CNR2 e consiste em 360 aminoácidos, partilhando apenas 44% de homologia proteica com o CB1R (Zou e Kumar, 2018). Encontra-se maioritariamente em tecidos periféricos, em locais semelhantes aos dos CB1R (Figura 3). No entanto desempenha um papel muito importante no sistema imunitário devido ao facto de ser expresso em células como macrófagos, células NK e linfócitos B (Maccarrone et al., 2015).



**Figura 3** - Distribuição dos endocanabinóides ao longo do corpo humano e distribuição dos recetores CB1, CB2 e CB3. (Retirado e adaptado de (Joshi e Onaivi, 2019)).

Ao contrário de outros neurotransmissores, a AEA e o 2-AG não são armazenados em vesículas secretoras, mas sim sintetizados apenas quando são necessários nos neurónios pós-sinápticos. A sinalização mediada por estas moléculas funciona através de um mecanismo de sinalização retrógrada, sendo que, o seu principal agente vai ser o 2-AG (Figura 4).



**Figura 4** - Esquema simplificado do funcionamento do sistema endocanabinoide. (Retirada e adaptada de (Zou e Kumar, 2018)).

O influxo de  $Ca^{2+}$  para o neurónio pós-sináptico vai desencadear a formação dos endocanabinóides:

- o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) vai-se formar a partir do diacilglicerol (DAG) pela diacilglicerol lipase- $\alpha$  (DAGL $\alpha$ );
- a Anandamida (AEA) vai-se formar a partir da N-ácil-fosfatidiletanolamina (NAPE) com o auxílio da NAPE - fosfolipase D específica (NAPE-PLD).

Tendo em conta a sua natureza lipídica, os endocanabinóides, principalmente o 2-AG, vai atravessar a membrana e atuar no recetor CBI pré-sináptico, contrariando o sentido da sinapse. Aí, o recetor CBI ativado vai inibir a libertação do neurotransmissor suprimindo o influxo de cálcio. O 2-AG, que não foi utilizado tendo ficado acumulado na fenda sináptica, é recuperado para os terminais pré-sinápticos por um mecanismo ainda desconhecido, sendo depois degradado em ácido araquidónico (AA) e glicerol, pela monoacilglicerol lipase (MAGL). Por outro lado, a anandamida, além de ativar o CB1R, ativa também o recetor potencial transitório (TRPV1) sendo posteriormente degradada, pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH), em ácido araquidónico (AA) e etanolamina (EtNH<sub>2</sub>), desta vez, nos terminais pós-sinápticos (Ferretjans *et al.*, 2012; Zou e Kumar, 2018).

Os endocanabinóides estão diretamente envolvidos na supressão das sinapses através de múltiplos mecanismos, independentemente da natureza da mesma e a da sua duração.

Como referido anteriormente, quer os recetores, quer os endocanabinóides estão presentes em outros locais além do sistema nervoso central. No sistema cardiovascular, a

desregulação do sistema endocanabinóide está associada a patologias metabólicas. Já no sistema digestivo, os recetores podem ser encontrados no epitélio intestinal, nos nervos entéricos e nas células enteroendócrinas que, com o efeito provocado pelos endocanabinóides, vai verificar-se uma redução da libertação dos neurotransmissores, alterando assim as funções gastrointestinais (Maccarrone *et al.*, 2015). Os recetores do sistema endocanabinóide estão também localizados e envolvidos no controlo do metabolismo energético na musculatura esquelética e na formação de novas fibras musculares, enquanto que os endocanabinóides regulam os processos de alongação e remodelação do tecido ósseo. Adicionalmente, o sistema endocanabinóide está também envolvido na regulação da oogénese, transporte do embrião pelas trompas de Falópio, implantação do blastocisto, desenvolvimento da placenta e na motilidade e sobrevivência dos espermatozóides (Nassan *et al.*, 2019).

## 4. Canabinóides

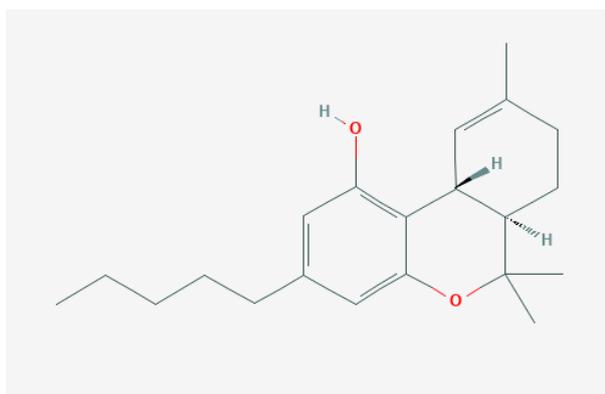
### 4.1. Fitocannabinóides

Os Fitocannabinóides são moléculas que existem na natureza e que apresentam afinidade para os recetores de canabinóides de mamíferos. Mais de 100 destes compostos foram isolados da planta da canábis. No entanto, não só de canabinóides é constituída a planta. Existem também outros compostos, como terpenos e flavonóides, que contribuem na maioria dos casos apenas como fonte de sabor e fragrância e pigmentos essenciais, respetivamente. Ambos poderão exercer algum tipo atividade farmacológica (Grof, 2018; Russo, 2011).

De entre a enorme quantidade de Fitocannabinóides que existem na planta, os que se têm revelado mais importantes são o tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabigerol (CBG).

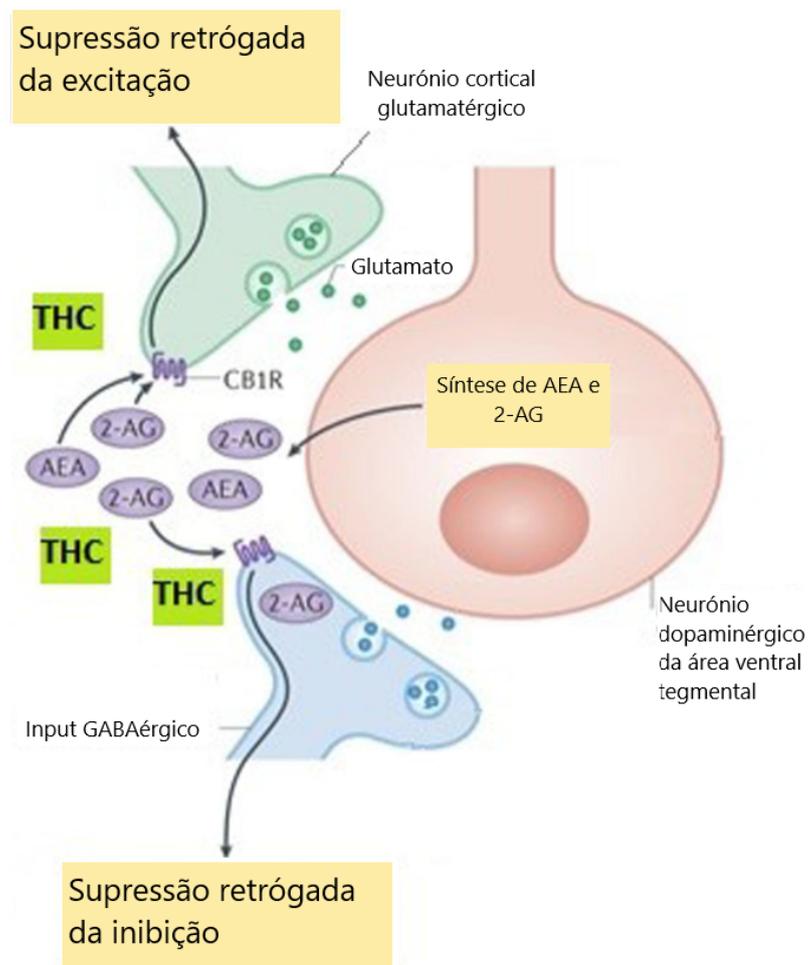
#### 4.1.1. THC ( $\Delta^9$ - tetra-hidrocanabinol)

Principal responsável pelos efeitos psicotrópicos da canábis, o THC (Figura 5) funciona como um agonista parcial em ambos os recetores canabinóides CB1 e CB2. O THC, ativa os recetores CB1 pré-sinápticos, diminuindo a síntese de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) com efeitos funcionais a jusante da sinapse e, assim, diminuindo a neurotransmissão. Os efeitos característicos da canábis, como a alteração do comportamento, a sensibilidade à temperatura, a nociceção, regulação do humor, bem como as propriedades antieméticas e anti-tumorais derivam desta ativação. O seu abuso não resulta em depressão respiratória uma vez que não se encontram recetores CB1 nos centros respiratórios medulares ao contrário do que acontece com o uso de benzodiazepinas e opiáceos.



**Figura 5** - Estrutura química do THC ou tetra-hidrocanabinol. (Retirado de PubChem Database, 2020).

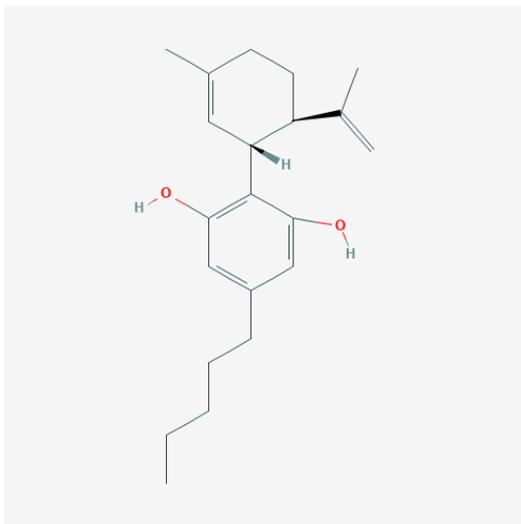
Responsável pelas propriedades aditivas da canábida, o THC atua no sistema dopaminérgico aumentando a produção de dopamina, como acontece com outras drogas de abuso (Schrot e Hubbard, 2016). O THC atua nos recetores CB1 (Figura 6) e impede a libertação de glutamato nos neurónios GABAérgicos (inibitórios), que se projetam do núcleo *accumbens* para a área tegmental ventral (um dos principais centros dopaminérgicos onde se inicia o circuito de recompensa cerebral) onde estes têm a função inibitória nos neurónios que estão em sentido oposto (Pertwee, 2008). Uma estimulação crónica aumentada da dopamina com origem no THC vai causar uma infrarregulação da produção inata de dopamina, bem como suprarregular os recetores CB1, sendo necessário uma toma adicional de THC para manter o mesmo efeito. Ao longo do tempo uma determinada dose de THC vai deixar de produzir os mesmos efeitos, criando uma tolerância (Hubbard, Franco e Onaivi, 1999; Mehmedic *et al.*, 2010; Schrot e Hubbard, 2016). De modo a manter o mesmo efeito, intensifica-se o consumo e o ciclo de abuso mantém-se.



**Figura 6** - THC liga-se aos recetores CB1 dos neurónios glutamatérgicos e GABAérgicos perturbando a sinalização endocanabinóide retrógrada normal dos neurónios dopaminérgicos. (Retirado e adaptado de (Bloomfield *et al.*, 2016)).

#### 4.1.2. CBD (Canabidiol)

O canabidiol (Figura 7), isolado pela primeira vez no fim década de 30 do século XX, caracteriza-se pela falta das propriedades psicotrópicas presentes no THC não exercendo ação direta nos recetores CBI e CB2, devido à sua baixa afinidade.



**Figura 7** - Estrutura química do canabidiol. (Retirado de PubChem Database, 2020).

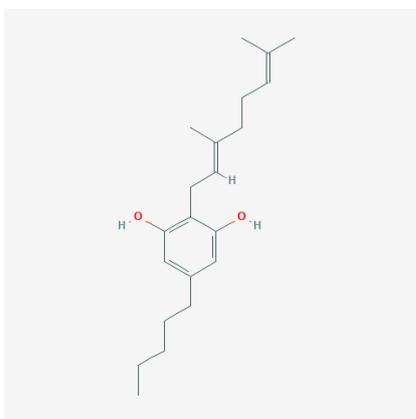
Embora o seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente conhecido, está provado que este composto bloqueia a recaptação de anandamida (Bisogno *et al.*, 2001), dopamina e noradrenalina (Gururajan e Malone, 2016) e inibe a hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH) (Watanabe *et al.*, 1998) (Figura 11). Além disso, exibe também propriedades agonistas nos recetores serotoninérgicos 5HT-1a, associado a um efeito antidepressivo através da sua interação com a libertação catecolaminérgica de dopamina e acetilcolina (Celada *et al.*, 2004; Hayakawa *et al.*, 2007). O canabidiol apresenta propriedades anticonvulsivantes, analgésicas, antieméticas, imunomoduladoras, anti-inflamatórias, neuro protetoras e anti tumorais (Perucca, 2017). É ainda responsável por diminuir a produção de citocinas inflamatórias, influenciar células da microglia a voltarem ao seu estado ramificado e ainda preservar a circulação cerebral durante um evento isquémico (Campos *et al.*, 2016) (Figura 8). O CBD liga-se a recetores acoplados à proteína G (GPR55), recetores opióides (mu e delta) bem como a recetores transitórios de canais de potencial como o TRPV1 e acredita-se que a sua presença na planta da canábis modera ou mesmo neutraliza a psicose provocada pelo THC, sendo necessários ensaios clínicos randomizados com um elevado número de participantes para que a sua utilização clínica regular possa ser aceite (Iseger e Bossong, 2015).



**Figura 8** - Resumo dos efeitos farmacológicos do CBD. Retirado e adaptado de (Pisanti *et al.*, 2017)

#### 4.1.3. CBG (Canabigerol)

O canabigerol (Figura 9) é um fitocanabinóide, que se encontra em quantidades vestigiais na planta da canábis, e tem como precursor o ácido canabigerólico, que é a molécula mãe do THC e do CBD, antes de ocorrer a descarboxilação (Russo, 2011). Este fitocanabinóide não provoca efeitos psicotrópicos semelhantes aos provocados pelo THC. Embora presente em quantidades vestigiais, tem uma vasta atividade farmacológica incluindo inibição GABA (Banerjee, Snyder e Mechoulam, 1975), efeito antidepressivo em roedores (Musty e Deyo, 2006), efeito antibiótico contra *Staphylococcus aureus*, resistente à metilina (MRSA) (Appendino *et al.*, 2008), inibição na recaptação de AEA (Petrocellis, De *et al.*, 2011), entre outros.



**Figura 9** - Estrutura química do canabigerol. (Retirado de PubChem Database, 2020).

## 4.2. Canabinóides sintéticos

Estes compostos fazem parte de um grupo heterogéneo de substâncias que emergiram na década de 70 do século XX quando os primeiros estudos relacionados com o sistema endocanabinóide começaram a ser realizados. Já perto do ano 2000, surgiram no mercado das drogas ilícitas como alternativa aos fitocanabinóides. Grande parte destes compostos são produzidos em empresas de produtos químicos, no continente asiático (China e Coreia do Sul), e são vendidos ao balcão como comprimidos, pós, cápsulas, incenso ou até mesmo misturas à base de plantas (Seely *et al.*, 2013). Nos últimos anos surgiram formulações líquidas para serem vaporizadas em cigarros eletrónicos (Lafaye *et al.*, 2017).

Estas moléculas são particularmente lipofílicas (Fattore, 2016) e são agonistas totais dos recetores CB1 e CB2 (Fantegrossi *et al.*, 2014). O facto de apresentarem uma maior que a afinidade do THC para estes locais de ligação, torna os efeitos psicotrópicos muito mais pronunciados (Lafaye *et al.*, 2017). Podem ser equivalentes sintéticos (ex: dronabinol), análogos (ex: nabilone), derivados de endocanabinóides ou, até mesmo, novos compostos químicos pertencentes a grupos ou subgrupos de outras moléculas já existentes. O seu efeito não depende apenas da composição química da substância, mas também da sua dose e modo de administração (Lafaye *et al.*, 2017).

O seu uso pode provocar vários efeitos adversos como psicose, desregulação autonómica, vómitos e até morte, devido à imprevisibilidade destes agentes. Os adolescentes são um dos grupos onde estes compostos mais são consumidos (Nelson, Bryant e Aks, 2014) devido à semelhança com os efeitos provocados pelo uso comum de canábis e ao facto de, na maioria dos casos, o abuso destas substâncias não aparecer em análises clínicas de rotina ao sangue (Gunderson *et al.*, 2014). Alguns dos utilizadores de canabinóides sintéticos poderão também utilizar estas moléculas para combater a síndrome de abstinência do uso de canábis (Gunderson *et al.*, 2014).

## 5. Canábis e a doença mental

A legalização ou despenalização do uso e posse de drogas consideradas leves está a tornar-se uma tendência mundial, sendo que, países como os Estados Unidos da América, têm optado pela legalização do uso recreativo de canábis em alguns dos seus estados, como por exemplo, o Colorado e Washington. A tendência para a legalização coincide com uma maior aceitação por parte do público, uma reduzida perceção do risco e o aumento do consumo de canábis em adultos e jovens (Lowe *et al.*, 2019). Quer no seu uso regulado ou não regulado, as preparações existentes são extremamente heterogéneas sendo por vezes difícil saber o que se está a consumir ao certo. Com o aumento do uso recreativo destas substâncias, a procura por preparações com elevado teor de THC aumentou devido ao efeito que provocam. A percentagem de THC e o seu rácio com o CBD definem a potência da canábis e os efeitos provocados. Rácios altos de THC/CBD estão associados com euforia, relaxamento e efeitos ansiolíticos, enquanto rácios baixos de THC/CBD normalmente exercem efeitos sedativos e são usados em canábis medicinal (Papaseit *et al.*, 2018).

O uso problemático de canábis é muito superior em indivíduos com doenças mentais onde podemos incluir a esquizofrenia, ansiedade, distúrbio de personalidade ou até mesmo depressão, comparando com a população em geral (Buckner *et al.*, 2008; Bujarski *et al.*, 2016; Charilaou *et al.*, 2017; Hasin *et al.*, 2016; Lev-Ran *et al.*, 2013).

### 5.1. Ansiedade

Os distúrbios de ansiedade são uma condição crónica e incapacitante onde podemos incluir várias síndromes como o transtorno de ansiedade generalizada (GAD), transtorno de pânico (PD), fobia social (SAD), transtorno obsessivo-compulsivo (OCD) e stress pós-traumático (PTSD) (Craske e Stein, 2016). Estes transtornos representam as doenças mentais mais prevalentes no mundo (Kessler *et al.*, 2010). Os antidepressivos e as benzodiazepinas são os tratamentos farmacológicos de primeira linha para estas situações, no entanto, 40 a 60% dos doentes não obtêm total alívio dos seus sintomas com esta medicação (Bandelow *et al.*, 2008). Desta forma, há uma necessidade crescente de encontrar novos alvos terapêuticos e novas terapêuticas sendo que o sistema endocanabinóide se revelou de elevado interesse por este estar envolvido no controlo da resposta à ansiedade (Rubino *et al.*, 2008).

Tendo em conta os efeitos da canábis em humanos, independentemente do distúrbio, os seus efeitos são bidirecionais e bifásicos dependendo do modo de administração, dose,

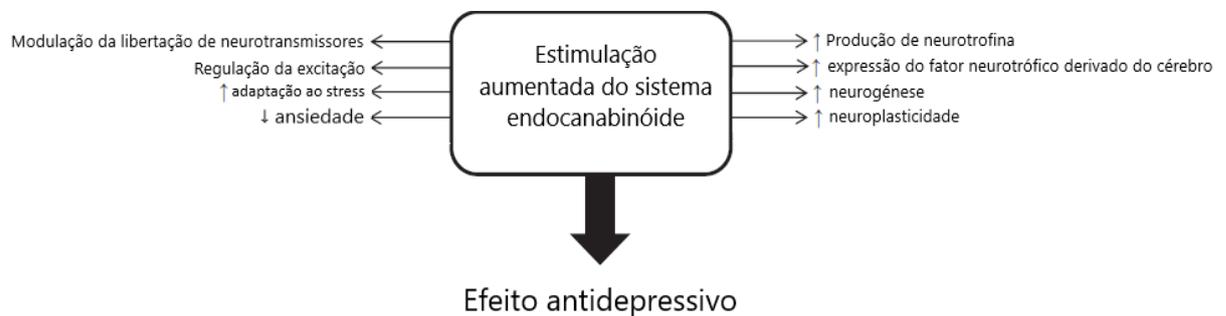
personalidade, período de tempo, grau de tolerância e outros fatores pessoais e ambientais. Ter um efeito bidirecional significa efeitos agudos opostos em indivíduos diferentes, que pode incluir euforia *versus* disforia, relaxamento *versus* ansiedade, enquanto que efeitos bifásicos são, por exemplo, excitação após uma toma aguda seguida de sedação (Leweke e Koethe, 2008). Dados de ensaios em animais corroboram estas afirmações de um efeito bidirecional observado em humanos (Scherma *et al.*, 2018). Alguns estudos chegaram mesmo a demonstrar que o uso de canábis na infância ou adolescência tem um risco aumentado de desenvolver sintomas de ansiedade ou até mesmo algum tipo de transtorno associado à ansiedade (Lowe *et al.*, 2019).

Como já foi mencionado anteriormente, os efeitos da canábis na ansiedade são dependentes da dose e demonstrou-se que o THC diminui e aumenta os níveis de ansiedade em doses baixas e altas, respetivamente (Scherma *et al.*, 2018). No entanto, ao contrário do THC, o CBD demonstrou capacidades ansiolíticas sem produzir efeitos ansiogénicos em elevadas doses (Blessing *et al.*, 2015). Este efeito é atribuído ao efeito agonista que este provoca nos recetores de serotonina do tipo I (5-HT<sub>1a</sub>) (P. Soares e C. Campos, 2017) e embora o mecanismo exato não seja conhecido até ao momento, alguns autores postulam que o CBD ativa os recetores 5-HT<sub>1a</sub> através do aumento da ligação da guanosina-5'-trifosfato à proteína G e por reduzir a concentração de cAMP, semelhante àquilo que acontece com a serotonina (Russo *et al.*, 2005). A capacidade de modificar o fluxo sanguíneo cerebral em zonas tipicamente envolvidas na ansiedade, como a amígdala, o hipocampo e o hipotálamo está também relacionada com o efeito ansiolítico provocado pelo CBD (P. Soares e C. Campos, 2017).

Quando as duas substâncias são adicionadas ao mesmo tempo, o CBD atenua a capacidade ansiogénica do THC (Bhattacharyya *et al.*, 2010; Zuardi *et al.*, 1982). Existe evidência que indivíduos saudáveis sob o efeito do CBD (300mg), quando sujeitos a uma simulação de falar em público, apresentam níveis mais baixos de ansiedade comparáveis aos da ipsapirona (5mg), ansiolítico agonista parcial seletivo do recetor 5-HT<sub>1a</sub> (Bhattacharyya *et al.*, 2010; Zuardi *et al.*, 1982). Ainda assim, não está claro que o uso da canábis desempenhe um papel relevante no desenvolvimento de ansiedade ou se indivíduos que já tenham sintomas de ansiedade sejam mais propícios a usarem canábis, sendo necessário determinar relações causais (Memedovich *et al.*, 2018). A variação do rácio dos seus constituintes entre as várias estirpes de canábis tornam ainda mais difícil o estudo desta associação (Andrade, Renda e Murray, 2019).

## 5.2. Depressão

Considerada uma das doenças psiquiátricas mais incapacitantes, afetando aproximadamente 20% da população mundial, a depressão caracteriza-se por tristeza, vazio, falta de interesse ou prazer pelas atividades quotidianas, concentração ou tomada de decisões comprometida, agitação ou retardação psicomotora e insónia ou hipersónia (Associação Americana de Psiquiatria, 2013). Os antidepressivos representam a primeira linha de tratamento para esta doença. No entanto, há um elevado número de doentes que nunca chegam a ficar em remissão total, deixando de responder a esta terapêutica conduzindo a uma taxa de recidiva muito alta (Han e Nestler, 2017). Nos últimos anos alguns estudos clínicos e pré-clínicos revelaram a hipótese de defeitos no sistema endocanabinóide estarem ligados à depressão (Smaga *et al.*, 2014). Uma estimulação aumentada do sistema endocanabinóide leva a várias alterações bioquímicas que estão associadas a efeitos antidepressivos (Figura 10).



**Figura 10** - Alterações bioquímicas provocadas pelos endocanabinóides. (Retirado e adaptado de Smaga *et al.*, 2014)

Estudos genéticos demonstraram ainda uma ligação entre o polimorfismo do gene CNR1 e uma superior vulnerabilidade em desenvolver um episódio depressivo depois de sujeito a um episódio de stress e também um risco aumentado em desenvolver uma resistência aos antidepressivos (Domschke *et al.*, 2008; Juhasz *et al.*, 2009). A evidência científica disponível até ao momento refere que uma sinalização endocanabinóide deficiente poderá estar implicada na fisiopatologia da depressão colocando a ativação do sistema endocanabinóide como uma nova abordagem para o tratamento dos doentes.

### 5.3. Esquizofrenia

A esquizofrenia é um distúrbio psiquiátrico severo cujos sintomas se podem agrupar em três categorias distintas:

- **Sintomas positivos:** incluem alucinações, delírios, discurso desorganizado e catatonia;
- **Sintomas negativos:** estão relacionados com a falta de motivação e anedonia;
- **Défices cognitivos:** envolvem alterações na memória verbal e na memória de trabalho, bem como na execução de tarefas e atenção (Associação Americana de Psiquiatria, 2013).

Quanto mais severos forem os sintomas negativos e os défices cognitivos mais marcada será esta patologia (Harvey *et al.*, 2006).

A esquizofrenia afeta cerca de 0,5-1% da população mundial e tem tendência para ser crónica, com um impacto significativo na qualidade de vida de quem é portador e dos que com ele convivem. Os antipsicóticos representam o principal tratamento reduzindo os sintomas psicóticos, mas nem sempre são totalmente eficazes. A taxa de remissão é de aproximadamente 35% (Alaqueel e Margolese, 2012) e com cerca de 75% dos doentes a deixar de realizar a terapêutica 18 meses depois do seu início, devido aos efeitos adversos provocados (Lieberman *et al.*, 2005). Posto isto, é necessário explorar novas abordagens terapêuticas que acima de tudo melhorem a sua tolerabilidade e a sua adesão.

No caso de indivíduos sujeitos a uma terapêutica baseada em antipsicóticos, foram detetados elevados níveis de anandamida no sangue e no fluido cérebroespinal. Estes níveis elevados de anandamida parecem estar inversamente correlacionados com os sintomas psicóticos, podendo este aumento ser indicativo de um papel protetor contra a psicose por parte desta substância (Giuffrida *et al.*, 2004).

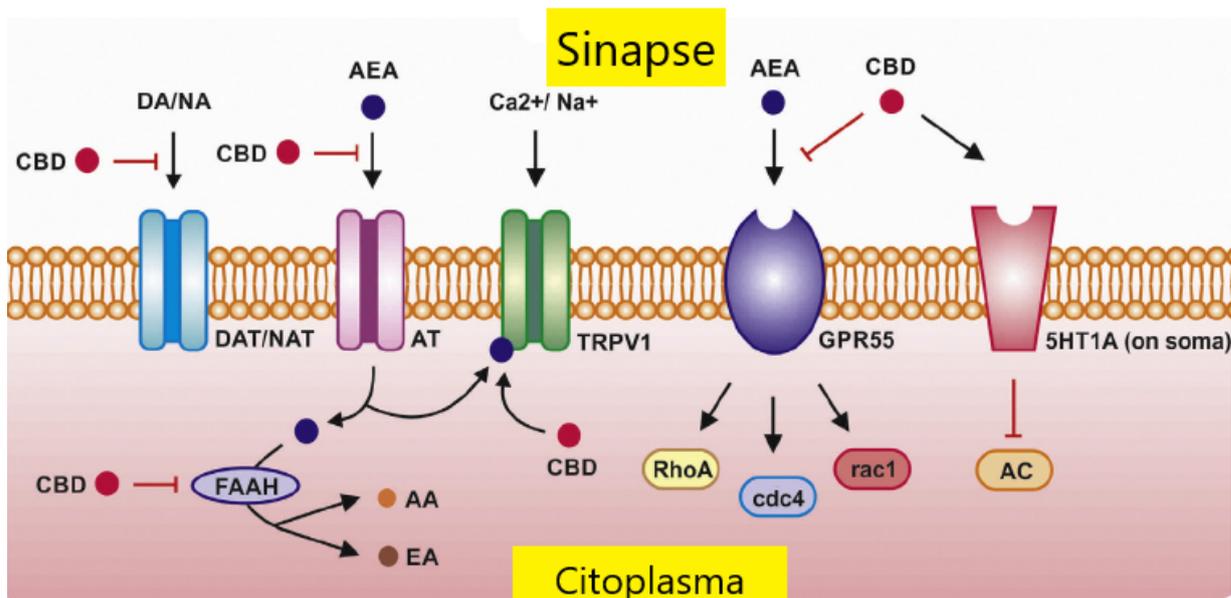
Numa revisão sistemática por Ferretjans *et al.*, foi revista literatura que investigava mudanças no sistema endocanabinóide em pacientes portadores de esquizofrenia que abordava polimorfismos genéticos, a expressão dos recetores canabinóides em regiões específicas do cérebro e os níveis de endocanabinóides em vários fluidos corporais. Estas alterações embora relevantes não permitiram retirar nenhuma conclusão sólida. Não está claro se o mau funcionamento do sistema endocanabinóide está relacionado com a esquizofrenia, de forma consistente (Ferretjans *et al.*, 2012).

No entanto, há evidências epidemiológicas que sugerem que o uso da canábida pode aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia em indivíduos geneticamente predispostos

(Scherma *et al.*, 2018). A relação entre a idade com que se inicia o consumo da canábis e o aparecimento de sintomas psicóticos está bem documentada, com a maioria dos estudos a relatarem que a exposição a estas substâncias na adolescência, particularmente antes dos 15 anos, poderá ser o determinante mais forte para a associação entre a canábis e o desenvolvimento de esquizofrenia. Se a exposição à canábis em fases precoces do desenvolvimento funciona como uma via para o aparecimento desta patologia em indivíduos geneticamente predispostos, uma intervenção nas vias de sinalização endocanabinóides, num certo grupo populacional poderá ser uma possível nova abordagem na prevenção da doença (Manseau e Goff, 2015; Ortiz-Medina *et al.*, 2018).

Como supramencionado, o THC é responsável pela maioria dos sintomas psicóticos provocados pela canábis. Quando administrado em indivíduos saudáveis sem esquizofrenia provoca sintomas positivos e negativos e défices cognitivos. Já quando é administrado a doentes esquizofrénicos, provoca uma exacerbação transitória dos sintomas psicóticos e défice cognitivo (D'Souza *et al.*, 2005). Ao contrário do THC, o CBD representa o componente não psicoativo mais abundante nesta planta e mais recentemente tem vindo a receber uma maior atenção devido às suas propriedades antipsicóticas.

Baseado em evidência de estudos clínicos e pré-clínicos, acredita-se que existam 3 alvos potenciais que medeiam os efeitos antipsicóticos do CBD. O primeiro a ser o TRPVI onde atua como agonista para facilitar o transporte catiónico, o segundo a enzima FAAH que se acredita que a explicação mais plausível seja a de que o CBD inibe a recaptção da AEA e como consequência diminui a concentração da mesma nos neurónios diminuindo assim o metabolismo da enzima. O aumento da disponibilidade da AEA na fenda sináptica pode potencialmente tratar os sintomas psicóticos (Gururajan e Malone, 2016). O terceiro alvo é o recetor 5-HT<sub>1a</sub> onde se sugere que o CBD exerce funções terapêuticas como um agonista parcial inibindo a enzima adenilato ciclase (Meltzer *et al.*, 2003). Esta enzima é responsável pela formação do cAMP.



**Figura 11** - Neurofarmacologia do CBD. (Retirado e adaptado de Gururajan e Malone, 2016).

Em indivíduos saudáveis, o CBD bloqueou os sintomas psicóticos induzidos pelo THC (Bhattacharyya *et al.*, 2010). Este efeito foi comparado ao de um antipsicótico potente, a amisulprida, em esquizofrenia aguda, apresentando eficácia similar na melhoria de sintomas e provocando um aumento dos níveis serológicos de anandamida estando estes associados a uma melhoria clínica. Embora o mecanismo através do qual o CBD provoca o seu efeito antipsicótico ainda tenha de ser clarificado, a maioria dos estudos têm-se vindo a focar na capacidade que o CBD tem de inibir a recaptação da AEA estando esta ação ligada a uma diminuição dos sintomas psicóticos (Leweke *et al.*, 2012).

Existe uma controvérsia na literatura atual quanto aos efeitos da canábis em doentes esquizofrénicos que muitas das vezes está associada a diferentes fatores tais como:

- Os estudos clínicos não serem consistentes;
- Heterogeneidade da doença, o que torna necessário ter em conta fatores como a idade do aparecimento dos sintomas, a sua severidade e qual a natureza do uso da canábis;
- As observações realizadas pelas equipas clínicas são maioritariamente subjetivas;
- Quando os participantes são responsáveis por relatar quais os efeitos provocados, algumas vezes deixam de o fazer ou então não são verdadeiras pondo em causa a informação recolhida.

## 6. Canábis Medicinal

Nos últimos anos as políticas em diversos países foram sendo alteradas de modo a que seja possível a utilização de canábis como medicamento. Atualmente, a maioria dos países Europeus proíbe o uso da canábis em forma de planta e permite a utilização de medicamentos com base em canabinóide. A canábis medicinal (ou marijuana medicinal) é uma terminologia vasta, que engloba o uso da canábis para fins terapêuticos e onde podemos incluir produtos de origem natural (Sativex<sup>®</sup>) ou até mesmo produtos sintéticos (Cesamet<sup>®</sup> e Marinol<sup>®</sup>).

- Nabiximols (Sativex<sup>®</sup>) – solução de pulverização bucal formulado com extratos de *C. sativa* que contém THC e CBD em concentrações aproximadas. A sua indicação terapêutica mais comum é a espasticidade associada à esclerose múltipla. (Abuhasira, Shbiro e Landschaft, 2018; Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde I.P, 2019).

- Nabilone (Cesamet<sup>®</sup> ou Canemes<sup>®</sup>) – cápsulas orais com um canabinóide sintético similar ao THC. Utilizado maioritariamente nas náuseas e vômitos provocados por tratamentos oncológicos. (Abuhasira, Shbiro e Landschaft, 2018).

-Dronabinol (Marinol<sup>®</sup> ou Syndros<sup>®</sup>) – cápsulas orais ou solução oral com  $\Delta^9$ -THC sintético. O primeiro mais utilizado na anorexia associada a perda de peso em doentes com SIDA e o segundo associado a náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia depois de tratamentos prévios terem falhado. (Abuhasira, Shbiro e Landschaft, 2018).

A lista de indicações terapêuticas para as quais a canábis medicinal nas suas variadas formas está aprovada varia de país para país ou até mesmo dentro do mesmo país. No entanto existe um número muito reduzido dessas indicações para as quais existem evidências científicas abundantes e de qualidade como se pode verificar na seguinte tabela (Tabela 1).

**Tabela 1** - Indicações terapêuticas da canábis medicinal e a qualidade da evidência científica. (Retirado e adaptado de (Hill e Palastro, 2017))

<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Qualidade da evidência científica</b>
Dor crónica e neuropática	Moderada a elevada
Espasticidade associada à esclerose múltipla	Moderada a elevada
Distúrbios convulsivos	Moderada a elevada
Distúrbios gastrointestinais	Moderado
HIV	Moderado
Glaucoma	Baixo
Stress Pós-traumático	Baixo
Doença de Parkinson	Baixo

A dor crónica e neuropática apresentam-se como sendo a razão mais citada pelos doentes para requisitarem o uso destas substâncias. Em 2015, uma meta-análise reviu ensaios clínicos randomizados de canábis medicinal e canabinóides desde 1974 até 2014 e demonstrou evidência de que o nabiximols ou Sativex® e o THC fumado ajudam no tratamento da dor crónica e da dor neuropática. A mesma análise revelou também uma ligação entre o uso de canábis nas suas diversas formas no tratamento ou alívio de espasmos na esclerose múltipla (Whiting *et al.*, 2015). Os tratamentos à base de canábis continuam a ser de grande interesse e com tendência de crescimento. Outra aplicação interessante para o uso destas substâncias será no tratamento de dependências pois devido às suas implicações no sistema de recompensa o sistema endocanabinóide pode representar um potencial alvo terapêutico (Lafaye *et al.*, 2017). O efeito do CBD nos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> poderá ser bastante relevante na fase de abstinência no processo de recuperação dos toxicodependentes já que é responsável pela ânsia do consumo e subsequente recaída. Poderá também ser responsável por modular as propriedades farmacocinéticas de substâncias aditivas. O CBD poderá ainda ser indiretamente benéfico em indivíduos toxicodependentes devido aos seus efeitos em comorbilidades e complicações causadas pelo abuso de tais substâncias (Prud'homme, Cata e Jutras-Aswad, 2015).

Ainda assim, não só de benefícios é feito o uso destas substâncias (Tabela 2). Fumar canábis está associado a tosse crónica, produção de muco e bronquite crónica. Não existem informações suficientes para associar o fumo da canábis com o desenvolvimento de DPOC, mas é possível afirmar que não aumenta o risco de cancro do pulmão. Alguns estudos afirmam ainda que a vaporização desta planta pode resultar em menos sintomas respiratórios (Dam, Van e Earleywine, 2010). Para além dos problemas inerentes ao ato de fumar alguns estudos indicam que a presença de THC nos fluidos corporais de um indivíduo está associada a uma maior probabilidade de este vir a estar envolvido num acidente de viação (Rogeberg e Elvik, 2016). Outra associação preocupante é entre o consumo destas substâncias e o baixo peso aquando do nascimento da descendência. Os endocanabinóides são parte fundamental no desenvolvimento neurológico. A exposição *in útero* numa fase inicial da gravidez pode afetar a organogénese e uma exposição mais tardia poderá comprometer o crescimento fetal (Ebbert, Scharf e Hurt, 2018).

É importante definir quem vão ser os doentes que vão beneficiar da canábis medicinal como opção terapêutica e esta só deve ser opção quando os restantes tratamentos ditos convencionais já não são viáveis. Doentes que estejam a considerar uma terapia à base de canábis ou das suas preparações devem estar informados de que com o uso crónico tem o

potencial de provocar adição. De acordo com estudos epidemiológicos, cerca de 9% dos utilizadores adultos vão desenvolver adição enquanto que se o uso começar na adolescência a percentagem aumenta para 17% (Schrot e Hubbard, 2016).

**Tabela 2** - Resumo das vantagens e desvantagens do uso de canábis medicinal

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Controlo da dor	Tosse crónica, produção de muco e bronquite crónica
Diminuição de espasmos musculares	Reflexos motores condicionados
Tratamento de náuseas e vômitos	Estados emocionais alterados
	Tonturas
	Adição

## 7. Panorama Português

Tanto em Portugal como na Europa, as políticas quanto ao uso de canábis e outras substâncias estupefacientes têm vindo a mudar. A 18 de julho de 2018, a Lei nº 33/2018, veio estabelecer o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, com foco na sua prescrição médica e na sua dispensa em farmácia (Assembleia da República, 2018). Mais tarde o Decreto-Lei nº8/2019, de 15 de janeiro, veio proceder à sua regulamentação.

Com este enquadramento legal foi possível que medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis se tornassem acessíveis para tratamento cumprindo todos os requisitos necessários no que toca à qualidade e segurança e prevenindo o seu uso indevido. É também possível garantir que toda a cadeia envolvida na produção, preparação e distribuição está em consonância com todas as boas práticas e requisitos aplicáveis.

A utilização destes produtos depende de uma avaliação clínica, por parte do médico que de acordo com o nº1 do artigo 17º da Lei nº8/2019, de 15 de janeiro, “a prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis para fins medicinais apenas é admitida nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes”. As indicações terapêuticas consideradas apropriadas para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis destinados a uso humano são aprovadas pelo INFARMED, I.P. de acordo com aquilo que está disposto no nº3 do artigo

9º da Lei 33/2018. Posto isto, com a Deliberação nº111/CD/2019, de 31 de janeiro, o INFARMED,I.P. deliberou que as indicações terapêuticas consideradas apropriadas seriam: “a espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos; estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; dor crónica; Síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância,; Glaucoma resistente à terapêutica”. No mercado Português, neste momento, apenas está disponível o Sativex® para dispensa em farmácia.

Com condições socioeconómicas e climáticas atrativas, Portugal está a conseguir atrair cada vez mais produtores de canábis, estando já 5 deles licenciados para o cultivo de substâncias controladas/canábis com destaque para a Tilray Portugal, Unipessoal, Lda. subsidiária de uma multinacional Canadiana com produção em Cantanhede, distrito de Coimbra e Sabores Púrpura, Lda. sediada em Assafarge também distrito de Coimbra. (Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde I.P, 2020).

## 8. Conclusões e Perspetivas futuras

As plantas do género *Cannabis* foram das primeiras a ser cultivadas pelo homem. Primeiro pelas suas fibras e mais tarde entraram no arsenal terapêutico e na vida social dos povos que a cultivavam. Nem sempre teve a atenção merecida tendo em conta a sua versatilidade fitoquímica, mas nas últimas décadas tem merecido um lugar de destaque. Aquilo que antes era considerado uma substância ilegal, nos dias de hoje com o aumento de literatura a suportar o seu uso clínico tornou-se numa mais valia para a medicina moderna.

Na sua composição destacam-se moléculas como o THC e o CBD, que apresentam elevada afinidade para os recetores canabinóides existentes no nosso organismo. Algumas das propriedades atribuídas ao THC (antieméticas e anti-tumorais) estão associadas à sua capacidade inibitória da neurotransmissão. No caso do CBD, embora o seu mecanismo de ação não esteja devidamente esclarecido, sabe-se que esta molécula atua em diversos alvos onde produz uma enorme variedade de efeitos de onde podemos destacar o efeito anti-inflamatório, neuroprotetor e ansiolítico. Esta versatilidade dá-lhe um estatuto especial em relação ao THC.

No entanto, o uso desta planta acarreta também riscos que importa destacar. Ao longo desta monografia foi possível concluir que o seu uso representa um risco para a população sem comorbilidades, sendo esse risco acrescido para aqueles que apresentam outras patologias do foro psicológico/psiquiátrico. Será ainda importante ter em conta o rácio de THC/CBD pois este representa um importante fator no que toca aos efeitos produzidos por estas substâncias. Na revisão de toda a literatura usada para esta monografia foi possível concluir que o uso de CBD para o tratamento de doenças psiquiátricas poderá ser uma opção para o futuro. No caso da ansiedade, o CBD tem propriedades ansiolíticas por efeito nos recetores 5-HT<sub>1a</sub> e por ser capaz de modelar o fluxo cerebral para zonas responsáveis pela ansiedade como o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo. Na depressão a estimulação aumentada do sistema endocanabinóide vai aumentar entre outras coisas a neuroplasticidade e a adaptação ao stress promovendo indiretamente um efeito antidepressivo. Já na esquizofrenia, alvos como o TRPV1, a enzima FAAH e os recetores 5-HT<sub>1a</sub> poderão revelar-se como opções terapêuticas.

Apesar de alguns dos trabalhos mencionados neste documento apresentarem resultados promissores, é necessária a realização de mais estudos com amostragens mais representativas e uma maior uniformidade na realização dos mesmos.

Em Portugal o uso destas substâncias ainda é muito limitado, havendo apenas um medicamento no mercado e com indicações terapêuticas muito específicas. Cabe ao farmacêutico no ato da dispensa disponibilizar ao doente todas e quaisquer informações para que o produto seja utilizado corretamente.

## 9. Referências Bibliográficas

ABUHASIRA, Ran; SHBIRO, Liat; LANDSCHAFT, Yuval - Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. **European Journal of Internal Medicine**. . ISSN 09536205. 49:December 2017 (2018) 2–6. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.001.

ALAQEEL, Bandar; MARGOLESE, Howard C. - Remission in Schizophrenia: Critical and Systematic Review. **Harvard Review of Psychiatry**. . ISSN 1067-3229. 20:6 (2012) 281–297. doi: 10.3109/10673229.2012.747804.

ALDRICH, Michael - History of therapeutic cannabis. Em **Cannabis in medical practice**. ISBN 0-7864-0361-6. p. 35–55.

ANDRADE, Allyson K.; RENDA, Briana; MURRAY, Jennifer E. - Cannabinoids, interoception, and anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. . ISSN 18735177. 180:March (2019) 60–73. doi: 10.1016/j.pbb.2019.03.006.

APPENDINO, Giovanni *et al.* - Antibacterial Cannabinoids from Cannabis sativa: A Structure–Activity Study. **Journal of Natural Products**. . ISSN 0163-3864. 71:8 (2008) 1427–1430. doi: 10.1021/np8002673.

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - Lei n.º 33/2018. Portugal. Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18 (2018) 3241–3242.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA - **Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais**. 5ª edição ed. Arlington : [s.n.]. ISBN 978-0-89042-555-8.

AUTORIDADE NACIONAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE I.P - **Infomed – Pesquisa do medicamento sativex**, atual. 2019. [Consult. 9 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

AUTORIDADE NACIONAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE I.P - **Listagem de Entidades do Circuito da Distribuição e da Produção e Aquisição Direta**, atual. 2020. [Consult. 9 jul. 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/LicenciamentoMais-fo/pages/public/listaECPAD.xhtml>

BANDELOW, Borwin *et al.* - World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. **The world journal of biological psychiatry** :

the official journal of the **World Federation of Societies of Biological Psychiatry**. . ISSN 1562-2975. 9:4 (2008) 248–312. doi: 10.1080/15622970802465807.

BANERJEE, S. P.; SNYDER, S. H.; MECHOULAM, R. - Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**. . ISSN 0022-3565. 194:1 (1975) 74–81.

BHATTACHARYYA, Sagnik *et al.* - Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**. . ISSN 1740-634X. 35:3 (2010) 764–74. doi: 10.1038/npp.2009.184.

BISOGNO, Tiziana *et al.* - Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**. . ISSN 00071188. 134:4 (2001) 845–852. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327.

BLESSING, Esther M. *et al.* - Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**. . ISSN 1878-7479. 12:4 (2015) 825–36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1.

BLOOMFIELD, Michael A. P. *et al.* - The effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 539:7629 (2016) 369–377. doi: 10.1038/nature20153.

BOISSELIER, R. LE *et al.* - Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 15326535. 101:2 (2017) 220–229. doi: 10.1002/cpt.563.

BUCKNER, Julia D. *et al.* - Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. **Journal of Psychiatric Research**. . ISSN 00223956. 42:3 (2008) 230–239. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.01.002.

BUJARSKI, Sarah J. *et al.* - Cannabis use disorder treatment barriers and facilitators among veterans with PTSD. **Psychology of Addictive Behaviors**. . ISSN 1939-1501. 30:1 (2016) 73–81. doi: 10.1037/adb0000131.

CAMPOS, Alline C. *et al.* - Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological research**. . ISSN 1096-1186. 112:2016) 119–127. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.

CELADA, Pau *et al.* - The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. **Journal of Psychiatry & Neuroscience (JPN)**. 29:4 (2004) 252–265.

CHARILAOU, Paris *et al.* - Trends of Cannabis Use Disorder in the Inpatient: 2002 to 2011. **The American Journal of Medicine**. . ISSN 00029343. 130:6 (2017) 678-687.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.035.

CRASKE, Michelle G.; STEIN, Murray B. - Anxiety. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 388:10063 (2016) 3048–3059. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6.

D'SOUZA, Deepak Cyril *et al.* - The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**. . ISSN 0893-133X. 29:8 (2005) 1558–72. doi: 10.1038/sj.npp.1300496.

DAM, Nicholas T. VAN; EARLEYWINE, Mitch - Pulmonary function in cannabis users: Support for a clinical trial of the vaporizer. **The International journal on drug policy**. . ISSN 1873-4758. 21:6 (2010) 511–3. doi: 10.1016/j.drugpo.2010.04.001.

DOMSCHKE, Katharina *et al.* - Cannabinoid receptor 1 (CNRI) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**. . ISSN 0924-977X. 18:10 (2008) 751–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.05.003.

EBBERT, Jon O.; SCHARF, Eugene L.; HURT, Ryan T. - Medical Cannabis. **Mayo Clinic proceedings**. . ISSN 1942-5546. 93:12 (2018) 1842–1847. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.005.

FANTEGROSSI, William E. *et al.* - Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to  $\Delta$ 9-THC: Mechanism underlying greater toxicity? **Life Sciences**. . ISSN 00243205. 97:1 (2014) 45–54. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.017.

FATTORE, Liana - Synthetic Cannabinoids—Further Evidence Supporting the Relationship Between Cannabinoids and Psychosis. **Biological Psychiatry**. . ISSN 00063223. 79:7 (2016) 539–548. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.02.001.

FERNÁNDEZ-LÓPEZ, David *et al.* - Cannabinoids: well-suited candidates for the treatment of perinatal brain injury. **Brain sciences**. . ISSN 2076-3425. 3:3 (2013) 1043–59. doi: 10.33

90/brainsci3031043.

FERRETJANS, Rodrigo *et al.* - The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**. . ISSN 1809-452X. 34 Suppl 2:2012) S163-77. doi: 10.1016/j.rbp.2012.07.003.

FRANKHAUSER, M. - History of cannabis in Western Medicine. Em **Cannabis and Cannabinoids**. New York : The Haworth Integrative Healing Press, 2002. p. 37–51.

GIUFFRIDA, Andrea *et al.* - Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**. . ISSN 0893-133X. 29:11 (2004) 2108–14. doi: 10.1038/sj.npp.1300558.

GROF, Christopher P. L. - Cannabis, from plant to pill. **British journal of clinical pharmacology**. . ISSN 1365-2125. 84:11 (2018) 2463–2467. doi: 10.1111/bcp.13618.

GUNDERSON, Erik W. *et al.* - A Survey of Synthetic Cannabinoid Consumption by Current Cannabis Users. **Substance Abuse**. . ISSN 0889-7077. 35:2 (2014) 184–189. doi: 10.1080/08897077.2013.846288.

GURURAJAN, Anand; MALONE, Daniel Thomas - Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? **Schizophrenia Research**. . ISSN 15732509. 176:2–3 (2016) 281–290. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.022.

HAN, Ming-Hu; NESTLER, Eric J. - Neural Substrates of Depression and Resilience. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**. . ISSN 1878-7479. 14:3 (2017) 677–686. doi: 10.1007/s13311-017-0527-x.

HARVEY, P. D. *et al.* - Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? **Schizophrenia Bulletin**. . ISSN 0586-7614. 32:2 (2006) 250–258. doi: 10.1093/schbul/sbj011.

HASIN, Deborah S. *et al.* - Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012–2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III. **American Journal of Psychiatry**. . ISSN 0002-953X. 173:6 (2016) 588–599. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070907.

- HAYAKAWA, Kazuhide *et al.* - Repeated treatment with cannabidiol but not  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. **Neuropharmacology**. . ISSN 00283908. 52:4 (2007) 1079–1087. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.11.005.
- HILL, Kevin P.; PALASTRO, Matthew D. - Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts. **Polish Archives of Internal Medicine**. . ISSN 1897-9483. 127:11 (2017) 785–789. doi: 10.20452/pamw.4123.
- HUBBARD, J. R.; FRANCO, S. E.; ONAIVI, E. S. - Marijuana: medical implications. **American family physician**. . ISSN 0002-838X. 60:9 (1999) 2583–8, 2593.
- ISEGER, Tabitha A.; BOSSONG, Matthijs G. - A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. **Schizophrenia research**. . ISSN 1573-2509. 162:1–3 (2015) 153–61. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.033.
- JOSHI, Neal; ONAIVI, Emmanuel S. - Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. Em **Advances in experimental medicine and biology**, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31332731>. ISBN 9783030217372v. 1162. p. 1–12.
- JUHASZ, Gabriella *et al.* - CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**. . ISSN 1740-634X. 34:8 (2009) 2019–27. doi: 10.1038/npp.2009.19.
- KESSLER, Ronald C. *et al.* - Epidemiology of anxiety disorders. **Current topics in behavioral neurosciences**. . ISSN 1866-3370. 2:2010) 21–35.
- LAFAYE, Genevieve *et al.* - Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues in clinical neuroscience**. . ISSN 1958-5969. 19:3 (2017) 309–316.
- LEV-RAN, Shaul *et al.* - Cannabis use and cannabis use disorders among individuals with mental illness. **Comprehensive Psychiatry**. . ISSN 0010440X. 54:6 (2013) 589–598. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.021.
- LEWEKE, F. M. *et al.* - Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational psychiatry**. . ISSN 2158-3188. 2:2012) e94. doi: 10.1038/tp.2012.15.
- LEWEKE, F. Markus; KOETHE, Dagmar - Cannabis and psychiatric disorders: it is not only

addiction. **Addiction biology**. . ISSN 1369-1600. 13:2 (2008) 264–75. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x.

LIEBERMAN, Jeffrey A. *et al.* - Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 353:12 (2005) 1209–1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688.

LOWE, Darby J. E. *et al.* - Cannabis and mental illness: a review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. . ISSN 0940-1334. 269:1 (2019) 107–120. doi: 10.1007/s00406-018-0970-7.

MACCARRONE, Mauro *et al.* - Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. **Trends in pharmacological sciences**. . ISSN 1873-3735. 36:5 (2015) 277–96. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008.

MANSEAU, Marc W.; GOFF, Donald C. - Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. **Neurotherapeutics**. . ISSN 1933-7213. 12:4 (2015) 816–824. doi: 10.1007/s13311-015-0382-6.

MEHMEDIC, Zlatko *et al.* - Potency Trends of  $\Delta^9$ -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008\*. **Journal of Forensic Sciences**. . ISSN 00221198. 55:5 (2010) 1209–1217. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x.

MELTZER, Herbert Y. *et al.* - Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. . ISSN 02785846. 27:7 (2003) 1159–1172. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.010.

MEMEDOVICH, K. Ally *et al.* - The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review. **CMAJ Open**. . ISSN 2291-0026. 6:3 (2018) E339–E346. doi: 10.9778/cmajo.20180023.

MIKURIYA, T. H. - Marijuana in medicine: past, present and future. **California medicine**. . ISSN 0008-1264. 110:1 (1969) 34–40.

MOUSTAFA, Ahmed A. *et al.* - Interactions between cannabis and schizophrenia in humans and rodents. **Reviews in the Neurosciences**. . ISSN 03341763. 28:7 (2017) 811–823. doi: 10.1515/revneuro-2016-0083.

MUSTY, Richard E.; DEYO, Richard A. - A Cannabigerol extract alters behavioral despair in an animal model of depression. Em **Symposium on the Cannabinoids**. [S.l.] : International Cannabinoid Research Society, 2006

- NASSAN, Feiby L. *et al.* - Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility centre. **Human reproduction (Oxford, England)**. . ISSN 1460-2350. 34:4 (2019) 715–723. doi: 10.1093/humrep/dez002.
- NELSON, Michael E.; BRYANT, Sean M.; AKS, Steven E. - Emerging drugs of abuse. **Disease-a-Month**. . ISSN 00115029. 60:3 (2014) 110–132. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.01.001.
- ORTIZ-MEDINA, María Bettina *et al.* - Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. **International Journal of Social Psychiatry**. . ISSN 17412854. 64:7 (2018) 690–704. doi: 10.1177/0020764018801690.
- P. SOARES, Vanessa; C. CAMPOS, Alline - Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol. **Current Neuropharmacology**. . ISSN 1570159X. 15:2 (2017) 291–299. doi: 10.2174/1570159X14666160509123955.
- PAPASEIT, Esther *et al.* - Cannabinoids: From pot to lab. **International Journal of Medical Sciences**. . ISSN 14491907. 15:12 (2018) 1286–1295. doi: 10.7150/ijms.27087.
- PERTWEE, R. G. - The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$  9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**. . ISSN 00071188. 153:2 (2008) 199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442.
- PERTWEE, Roger G. - **Handbook of Cannabis**. [S.l.] : Oxford University Press, 2015. ISBN 978-0-19-966268-5.
- PERUCCA, Emilio - Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? **Journal of epilepsy research**. . ISSN 2233-6249. 7:2 (2017) 61–76. doi: 10.14581/jer.17012.
- PETROCELLIS, Luciano DE *et al.* - Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **British Journal of Pharmacology**. . ISSN 00071188. 163:7 (2011) 1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x.
- PINHO, Alvaro Rubim De - Social and medical aspects of the use of cannabis in Brazil. Em **Cannabis and culture**. Paris : Mouton Publishers, 1975. p. 293–302.
- PISANTI, Simona *et al.* - Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**. . ISSN 01637258. 175:2017) 133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.

PRUD'HOMME, MéliSSa; CATA, Romulus; JUTRAS-ASWAD, Didier - Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. **Substance Abuse: Research and Treatment**. . ISSN 1178-2218. 9:2015) SART.S25081. doi: 10.4137/SART.S25081.

PUBCHEM DATABASE - **Anandamide, CID=5281969**, atual. 2020. [Consult. 30 jun. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281969>

PUBCHEM DATABASE - **2-Arachidonoylglycerol, CID=5282280**, atual. 2020. [Consult. 30 jun. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282280>

PUBCHEM DATABASE - **Dronabinol, CID=16078**, atual. 2020. [Consult. 30 jun. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>

PUBCHEM DATABASE - **Cannabidiol, CID=644019**, atual. 2020. [Consult. 30 jun. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>

PUBCHEM DATABASE - **Cannabigerol, CID=5315659**, atual. 2020. [Consult. 30 jun. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5315659>

ROGEBERG, Ole; ELVIK, Rune - The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. **Addiction (Abingdon, England)**. . ISSN 1360-0443. 111:8 (2016) 1348–59. doi: 10.1111/add.13347.

RUBINO, T. *et al.* - CBI receptor stimulation in specific brain areas differently modulate anxiety-related behaviour. **Neuropharmacology**. . ISSN 0028-3908. 54:1 (2008) 151–60. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.06.024.

RUSSO, Ethan B. *et al.* - Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT1a Receptors. **Neurochemical Research**. . ISSN 0364-3190. 30:8 (2005) 1037–1043. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1.

RUSSO, Ethan B. - Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British journal of pharmacology**. . ISSN 1476-5381. 163:7 (2011) 1344–64. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

RUSSO, Ethan B. - Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. **Trends in pharmacological sciences**. . ISSN 1873-3735. 37:7 (2016) 594–605. doi: 10.1016/j.tips.2016.04.005.

RUSSO, Ethan; GUY, Geoffrey W. - A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical hypotheses**. . ISSN 0306-9877.

66:2 (2006) 234–46. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.

SCHERMA, Maria *et al.* - New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. **Medicines**. . ISSN 2305-6320. 5:4 (2018) 107. doi: 10.3390/medicines5040107.

SCHROT, Richard J.; HUBBARD, John R. - Cannabinoids: Medical implications. **Annals of medicine**. . ISSN 1365-2060. 48:3 (2016) 128–41. doi: 10.3109/07853890.2016.1145794.

SEELY, Kathryn A. *et al.* - Forensic investigation of K2, Spice, and “bath salt” commercial preparations: A three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. **Forensic Science International**. . ISSN 03790738. 233:1–3 (2013) 416–422. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.10.002.

SMAGA, Irena *et al.* - The endocannabinoid/endovanilloid system and depression. **Current neuropharmacology**. . ISSN 1570-159X. 12:5 (2014) 462–74. doi: 10.2174/1570159X12666140923205412.

TOIT, Brian M. DU - **Cannabis in Africa**. Roterdão : Balkema, 1980

TOUW, M. - The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of psychoactive drugs**. . ISSN 0279-1072. 13:1 (1981) 23–34. doi: 10.1080/02791072.1981.10471447.

WATANABE, Kazuhito *et al.* - Distribution and characterization of anandamide amidohydrolase in mouse brain and liver. **Life Sciences**. . ISSN 00243205. 62:14 (1998) 1223–1229. doi: 10.1016/S0024-3205(98)00052-6.

WHITING, Penny F. *et al.* - Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. . ISSN 1538-3598. 313:24 (2015) 2456–73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Managment of substance abuse**, atual. 2020 [Consult 30 jun 2020] Disponível em: [https://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](https://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra - Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 19:3 (2018) 833. doi: 10.3390/ijms19030833.

ZUARDI, A. W. *et al.* - Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology**. . ISSN 0033-3158. 76:3 (1982) 245–50. doi: 10.1007/BF00432554.

ZUARDI, Antonio Waldo - History of cannabis as a medicine: A review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. . ISSN 15164446. 28:2 (2006) 153–157. doi: 10.1590/S1516-44462006000200015.