



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Tânia Daniela Francês Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabis: Um potencial candidato na terapêutica da doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Gonçalves, da Dra. Sónia Merêncio e da Professora Doutora Catarina Gomes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Tânia Daniela Francês Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Cannabis: Um potencial candidato na terapêutica da doença de Alzheimer" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Sofia Gonçalves e da Dra. Sónia Merêncio e da Professora Doutora Catarina Gomes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2021

Eu, Tânia Daniela Francês Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016222523, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabis: Um potencial candidato na terapêutica da doença de Alzheimer” 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, 10 de setembro de 2021.



(Tânia Daniela Francês Alves)

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Catarina Gomes, pela preocupação, disponibilidade e atenção dispensada ao longo destes meses de trabalho em conjunto.

À Dra. Ana Sofia Gonçalves, pela ajuda, conhecimento partilhado e essencialmente pela amizade, que irá certamente perdurar.

À Dra. Sónia Merêncio, por todo o apoio e por acreditar em mim e nas minhas capacidades. Um grande obrigada, por ser a impulsionadora da oportunidade que me foi dada pela FHC, para iniciar a minha vida profissional.

À equipa da Farmácia Coimbra, pelo acolhimento exemplar e por toda a paciência.

À equipa da FHC, pela oportunidade de estágio e por toda a disponibilidade.

Aos meus pais, por todo o esforço, preocupação, apoio e amor ao longo destes cinco anos. Por serem um exemplo de dedicação e trabalho, e me darem força para nunca desistir e ir atrás dos meus sonhos. O meu grande obrigada!

Ao meu irmão, pela paciência nas alturas menos boas do percurso académico, por me desafiar constantemente com as suas interrogações de tudo o que o rodeia.

Aos meus avós, por serem o pilar da família e demonstrarem sempre o orgulho que tinham em mim e nas minhas conquistas.

Ao meu padrinho, por ser um exemplo de conquista e força.

À Ana Dias pela paciência, companheirismo... pelas noites, pelos risos, pelos conselhos, por ter estado sempre presente.

À verdadeira “família macieira”, que são os amigos que Coimbra me deu para a vida.

À minha família de praxe, por todos os ensinamentos da história e tradições de Coimbra. Por me ensinarem o que é a vida académica e terem transformado Coimbra na minha cidade.

Aos amigos de sempre, por estarem presentes com o seu apoio incondicional.

## Índice

### **PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
1. INTRODUÇÃO .....	7
2. ANÁLISE SWOT .....	8
2.1 PONTOS FORTES.....	8
2.2 PONTOS FRACOS.....	11
2.3 OPORTUNIDADES.....	12
2.4 AMEAÇAS.....	13
3. CASOS CLÍNICOS.....	15

### **PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

LISTA DE ABREVIATURAS.....	18
1. INTRODUÇÃO .....	19
2. FHC   FARMACÊUTICA.....	20
3. ANÁLISE SWOT .....	21
3.1 PONTOS FORTES.....	21
3.2 PONTOS FRACOS.....	23
3.3 OPORTUNIDADES.....	24
3.4 AMEAÇAS.....	25

### **PARTE III - MONOGRAFIA: "CANNABIS: UM POTENCIAL CANDIDATO NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER"**

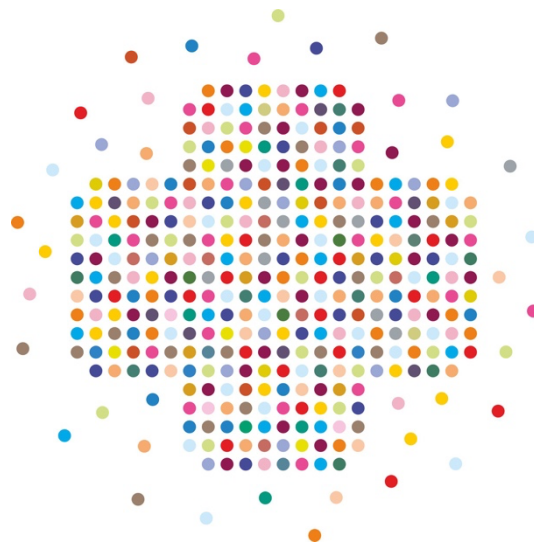
LISTA DE ABREVIATURAS.....	27
RESUMO.....	29
ABSTRACT.....	29
1. INTRODUÇÃO .....	30
2. DEMÊNCIA – BREVE REVISÃO SOBRE O CONCEITO, SINTOMAS E IMPLICAÇÕES SOCIAIS .....	30
3. DOENÇA DE ALZHEIMER.....	33
3.1 EPIDEMIOLOGIA .....	33
3.2 FISIOPATOLOGIA.....	34
3.3 TERAPÊUTICA ATUAL.....	38
4. CANNABIS .....	39
4.1 CARACTERIZAÇÃO BOTÂNICA E QUÍMICA.....	40
4.2 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE .....	41
4.3 RECETORES CANABINÓIDES.....	42
4.4 TRATAMENTOS APROVADOS PELO INFARMED I.P. ....	44
5. CANNABIS E A DOENÇA DE ALZHEIMER .....	45
5.1 ESTUDOS REALIZADOS .....	46
5.2 FARMACOCINÉTICA.....	49
5.3 INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS.....	52
5.4 EFEITOS ADVERSOS .....	53
- EFEITOS HEPÁTICOS.....	55
- EFEITOS GASTROINTESTINAIS.....	55

- EFEITOS CARDIOVASCULARES.....	56
- EFEITOS RESPIRATÓRIOS.....	56
- EFEITOS ENDÓCRINOS.....	56
6. PERSPETIVAS FUTURAS .....	57
7. CONCLUSÃO.....	58
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>

# PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA COIMBRA



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**DGS** – Direção-Geral da Saúde

**GAP** – Gabinete de Apoio ao Utente

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

**LVMNSRM** – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**QR** – *Quick Response*

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*



## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla no seu plano de estudos, uma componente de estágio curricular com frequência no último semestre do 5º ano. Este apresenta uma durabilidade mínima de 6 meses, onde a farmácia comunitária é de frequência obrigatória, segundo Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Artº 44º, n.º 2).

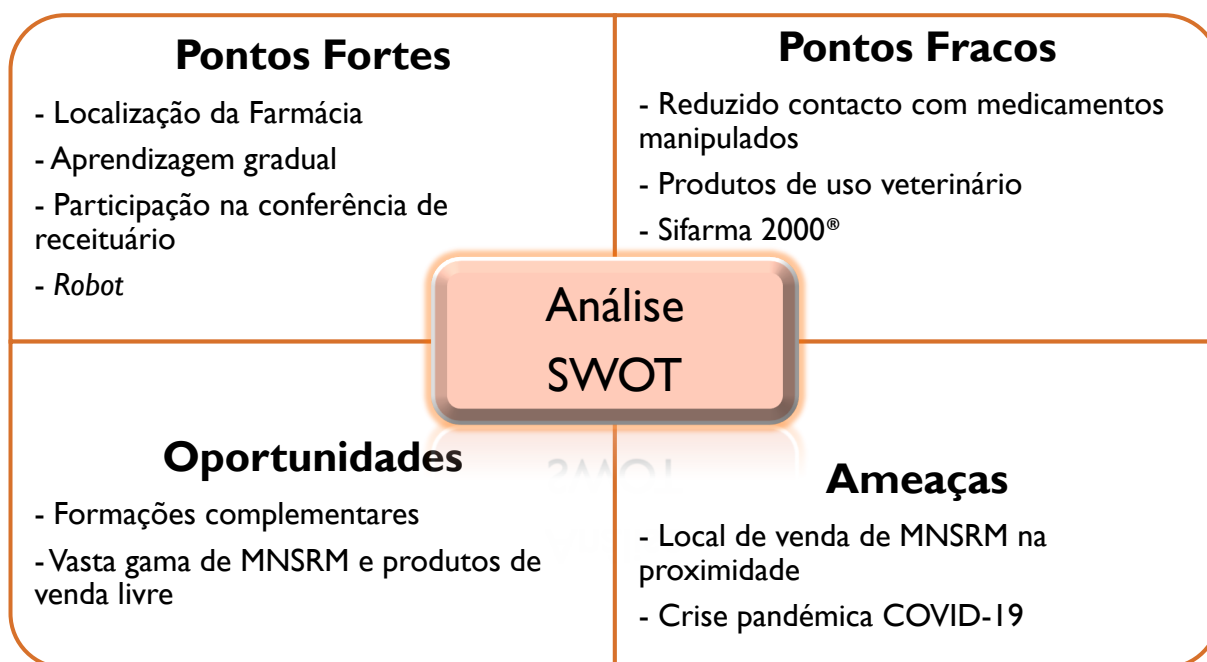
O estágio curricular no final do percurso académico permite, ao futuro farmacêutico, uma conciliação dos conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos. Assim como, experimentar algumas das possíveis saídas profissionais, com o intuito de melhor perceber qual o caminho profissional que mais o realiza.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado em Farmácia comunitária, mais concretamente na Farmácia Coimbra. Sob orientação da Dra. Ana Sofia Nascimento Gonçalves, e colaboração da restante equipa composta por farmacêuticos, técnicos e auxiliares.

O estágio na Farmácia Coimbra, teve a duração de 4 meses, o correspondente a 670 horas. Compreendeu 3 etapas de aprendizagem, inicialmente a aprendizagem de todos os procedimentos de *back office*, onde foi incluída uma semana de receituário, seguindo-se a oportunidade de assistir aos atendimentos realizados por outros membros da equipa, e numa última etapa a passagem para o atendimento ao público. Esta última fase, é a mais desafiante de todo o processo. Uma vez que são colocados à prova, os nossos conhecimentos teóricos de um modo aplicado à realidade, assim como a capacidade de reagir e lidar com as situações mais imprevisíveis.

De acordo com as “Normas Orientadoras do Estágio em Ciências Farmacêuticas”, segue-se a análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threat*), com a respetiva apreciação dos pontos fortes e fracos, assim como das oportunidades e ameaças em relação ao período de estágio e de acordo com adequação da aprendizagem teórica na prática da atividade farmacêutica.

## 2. Análise Swot



### 2.1 Pontos Fortes

- **Localização da Farmácia**

A Farmácia Coimbra foi fundada em 2011, e encontra-se no centro comercial *Coimbra Shopping*. O facto de estar localizada num espaço comercial, gerou um estágio muito mais rico e desafiante a nível de atendimentos, proporcionando uma variedade de aconselhamentos dada a heterogeneidade dos clientes (a nível económico, etário e sociocultural).

A sua localização numa zona envolta de vários serviços como o centro de saúde Norton de Matos, bombeiros, clínicas dentárias, correios e escolas, promove uma grande afluência de clientes à farmácia tornando-a muito movimentada. Este ponto permitiu que, eu enquanto estagiária desenvolva-se a minha capacidade de lidar com o stress, sendo eficaz e pragmática na resposta e aconselhamento dado ao cliente. Foi também uma mais-valia na minha preparação para o mercado de trabalho.

O facto de estar localizada num centro comercial, permite à farmácia ter uma grande amplitude de horário, uma vez que se rege em função do *Coimbra Shopping*. Devido às medidas vigentes na altura, de prevenção e controlo da COVID-19, a farmácia teve de adaptar o seu horário de funcionamento, estando aberta todos os dias das 8h às 20h.

Deste modo, e devido à flexibilidade e amplitude de horário, tive um estágio rotativo, tornando-o menos monótono. O facto de não ser a única estagiária neste período, implicou ter de dividir tarefas com a minha colega. A rotatividade de horários, foi benéfico nesta

situação pois permitiu que no tempo em que estava sozinha desenvolvesse a minha autonomia em certas atividades, principalmente a nível de *back office*.

Foi-me dada a possibilidade de estagiar alguns sábados, para poder constatar as diferenças entre os clientes e consequentemente os atendimentos. A dinâmica é completamente diferente, pois a afluência aos centros comerciais no fim de semana é notavelmente superior. A nível de utentes há um maior pedido de aconselhamentos farmacêuticos e uma maior predominância de receitas manuais ao invés das eletrónicas.

- **Aprendizagem gradual**

O meu estágio não teve nenhum plano rígido de evolução de tarefas, no entanto o modo como foi organizado promoveu uma aprendizagem gradual. Em cada fase adquiri as competências necessárias para poder avançar para a etapa seguinte, e assim ir consolidando informação.

Numa primeira fase, foi-me dada a responsabilidade de conferir as encomendas e dar entrada das mesmas no Sifarma 2000<sup>®</sup>, seguindo-se a confirmação e organização das reservas. Esta tarefa promoveu que aquando da receção da encomenda, tentasse associar o nome comercial ao princípio ativo e respetiva indicação terapêutica. Quando essa associação falhava, recorria ao próprio programa informático ou à base de dados do Infarmed (Infomed). Ainda nesta fase, participei na verificação manual de *stock* de dermocosmética, com o objetivo de detetar alguma incoerência de *stocks* a nível informático. O facto de me terem delegado esta tarefa, ainda numa fase inicial do meu estágio, permitiu que eu começasse a perceber como a farmácia estava organizada, analisando quais os *stocks* com maior e menor rotatividade.

Um mês e meio após o início do meu estágio, iniciei uma preparação para a próxima fase, o atendimento ao utente. Comecei por assistir aos atendimentos dos colegas farmacêuticos, com o intuito de captar a dinâmica, quais as questões colocadas na dispensa de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) e no aconselhamento mais direcionado para o cliente. Ainda nesta fase, foi possível captar especificidades de alguns atendimentos, nomeadamente no caso dos psicotrópicos e quais as respetivas obrigações legais.

Numa fase seguinte, foi-me dada a autonomia para fazer um atendimento completo sozinha. Esta etapa foi a mais desafiadora de todo o percurso do estágio, pois é a altura em que se coloca os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos em prática e se ganha consciência de possíveis falhas teóricas existentes.

- **Participação na conferência de receituário**

O meu primeiro contacto com as receitas manuais aconteceu antes do atendimento ao público, como forma de preparação para essa próxima fase do meu estágio.

Em cada receita medical manual tem de ser verificado se consta o nome do utente e do médico, se está assinada pelo prescriptor e se a mesma se encontra datada e dentro do prazo de validade aceitável. Cada receita deve apresentar um máximo total de 4 embalagens de medicamentos, e tal deve ter sido em conta no ato da dispensa de medicamentos. No final do atendimento, deve ser impresso no verso da receita o documento de faturação, onde se deve verificar se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos e se o regime de comparticipação que consta na receita foi de facto aplicado.

Na Farmácia Coimbra é feita uma dupla verificação das receitas. Inicialmente é feito por cada profissional no momento do atendimento, seguindo-se a rúbrica, data e carimbo. Numa segunda fase, o profissional destacado pela farmácia como responsável pelo receituário, separa as receitas por organismos e agrupa-as em lotes de trinta receitas. No último dia do mês, esses lotes são fechados e impressos os respetivos Verbetes de Identificação de Lote e a Relação resumo de lotes e fatura mensal.

Após o envio do receituário para as respetivas entidades, se for detetada alguma inconformidade, a receita é devolvida à farmácia com a devida justificação, dando a possibilidade de fazer a devida correção e reenviar no próximo mês.

O facto de poder participar na verificação das receitas manuais, promoveu a minha familiarização com este tipo de receitas e com os regimes de comparticipação, sendo uma mais-valia quando iniciei o atendimento.

- **Robot**

O *robot* permite uma otimização de espaço, tendo a capacidade de armazenamento de 9000 embalagens. Tal não seria possível, pelo menos de um modo tão organizado e prático, se a arrumação fosse feita em gavetas. Este sistema permite a dispensa de medicamentos através de um processo muito mais automatizado.

Através da leitura do código de barras ou código QR, o robot armazena o medicamento numa prateleira em função do tamanho da embalagem. O sistema informático da farmácia (Sifarma 2000®), uma vez ligado ao *robot* permite uma gestão dos prazos de validade dos medicamentos e de *stocks*.

A nível de atendimento, o *robot* permite a rentabilização do tempo dando-nos a possibilidade de focar mais no doente e nas questões que o preocupam, e menos na procura

do medicamento que o utente solicita. Para além disso, promove uma menor ocorrência de erros no ato da dispensa, uma vez que o robot reconhece o medicamento pelo código de identificação única que lhe é associado.

## **2.2 Pontos Fracos**

- **Reduzido contacto com medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados têm como objetivo adaptar o medicamento ao perfil fisiopatológico do doente, tanto no ajuste de doses como na associação de determinadas matérias-primas. É frequente recorrer-se a estes medicamentos, para a adaptação da terapêutica a casos pediátricos, ou na tentativa de responder a lacunas em campos terapêuticos como é o caso da dermatologia.

Na Farmácia Coimbra não é realizado qualquer medicamento manipulado, todos os pedidos que surgem são encaminhados para a Farmácia Porto (uma outra farmácia do grupo). Este foi um dos pontos fracos do meu estágio, uma vez que o reduzido contacto com medicamentos manipulados não permitiu por em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, como a manipulação de matérias-primas.

- **Produtos de uso veterinário**

Apesar de no plano curricular do MICF constar uma cadeira direcionada para a área veterinária (Preparações de Uso Veterinário) esta é bastante limitante, uma vez que é uma área de aconselhamento muito ampla e o curto período de tempo não nos permite absorver o necessário para colocar em prática na hora do atendimento. Este foi um dos pontos em que senti uma maior dificuldade, para tentar corresponder ao pedido de ajuda do cliente.

Neste campo, a oferta da farmácia também não era muita, o que dificultou a minha tentativa de aconselhamento. Muitas vezes o cliente optava por adquirir o produto noutra farmácia das redondezas ou deixava encomendado para o dia seguinte. A pouca variedade de produtos de uso veterinária, deve-se ao facto da farmácia estar localizada numa zona habitacional e de muitos serviços públicos da cidade e pouco rural, não compensando o investimento.

É importante salientar que a faculdade nos deu a base teórica essencial, cabe a cada um aprofundar e corrigir os pontos onde sente maiores dificuldades e procurar as novas soluções veterinárias disponíveis no mercado para melhor aconselhar os seus clientes.

- **Sifarma 2000<sup>®</sup>**

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é uma ferramenta de gestão e atendimento indispensável às farmácias comunitárias. A Farmácia Coimbra não é exceção e recorre a este sistema informático, como auxílio à maioria das atividades inerentes à prática farmacêutica diária. Como é o caso da receção de encomendas, gestão de stocks e verificação dos prazos de validade, realização de encomendas e devoluções, processos associados a psicotrópicos e atendimento.

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é útil no acompanhamento terapêutico do doente, através da criação de ficha na farmácia. Assim como auxiliar de memória quando surge alguma dúvida relativamente às indicações terapêuticas ou posologia. O que nem sempre é benéfico, porque por um lado dá ao estagiário a confiança que necessita numa altura ainda de aprendizagem, mas em contrapartida não promove o espírito crítico e de pesquisa.

No período de realização do meu estágio, o Sifarma 2000<sup>®</sup> tinha sofrido atualizações, com algumas diferenças a nível de dinâmica das tarefas. Todavia, a Farmácia Coimbra optou por continuar a usar a versão antiga, por ser mais confortável e evitar perdas de tempo com erros iniciais característicos de uma nova atualização do sistema informático. Na minha perspetiva, o facto de não ter contactado com o novo programa tornou-se um ponto fraco do meu estágio, pois não me dá a preparação completa, nem domínio suficiente do sistema informático utilizado por 90% das farmácias portuguesas.

## **2.3 Oportunidades**

- **Formações complementares**

O mercado farmacêutico está em constante evolução assim como as novidades na tecnologia associada aos novos produtos. Para tal é necessário haver formação continua para saber aconselhar da melhor maneira os clientes. Estas formações são organizadas pelas marcas, e posteriormente agendadas com a farmácia conforme a disponibilidade de cada uma.

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de participar em algumas formações complementares, na área da dermofarmácia e cosmética e suplementação alimentar. Cada ação formativa teve a duração aproximada de uma hora, e foram feitas por turnos, para que o funcionamento da farmácia não fosse comprometido.

Os conhecimentos adquiridos foram extremamente úteis para o meu estágio, permitiram que me sentisse mais confiante e assertiva aquando do aconselhamento.

- **Vasta gama de MNSRM e produtos de venda livre**

O farmacêutico desempenha um papel fundamental no ato de dispensa de MNSRM (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica), de modo a promover a automedicação responsável e direcionada para cada situação clínica do utente. É considerado automedicação a utilização de MNSRM de forma responsável, cuja a finalidade seja o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade.<sup>1</sup> Quando a sintomatologia pode ser resolvida com a intervenção do farmacêutico, este deve intervir de forma profissional e responsável. No entanto, quando a situação clínica ultrapassa o seu campo de ação, o farmacêutico deve encaminhar o utente para a consulta médica.

A este nível o meu estágio foi muito enriquecedor, pois a Farmácia Coimbra apresentava uma vasta gama de MNSRM e de produtos de venda livre (dermofarmácia e cosmética, puericultura e suplementação alimentar). Estimulando o desenvolvimento dos meus conhecimentos nessas áreas, de forma a promover um aconselhamento responsável e direcionado para a condição do cliente. As formações que fiz interna e externas à farmácia foram uma mais-valia nesta fase, pois promoveram um atendimento mais completo, confiante e direcionado para a condição do utente.

Em algumas situações de automedicação, o cliente dirige-se à farmácia com uma ideia pré-definida do que pretende, muitas vezes por recomendação de amigos ou familiares, cabe ao farmacêutico nesta fase perceber qual a condição que causa preocupação e dentro das opções de venda livre da farmácia aconselhar o mais indicado, de forma a evitar associações ou interações com outros medicamentos ou patologias. No campo do aconselhamento de MNSRM senti-me confiante com a preparação adquirida ao longo dos cinco anos de MICEF, as dúvidas que surgiram no decorrer do estágio para alguma condição mais específica, foi rapidamente esclarecida pelos colegas farmacêuticos da equipa.

## **2.4 Ameaças**

- **Local de venda de MNSRM na proximidade**

Os MNSRM, desde 2005 podem ser comercializados fora das farmácias, em locais que cumpram os requisitos legais.<sup>2</sup> Deste modo apareceram os locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM), que na sua maioria pertencem a grandes grupos de compras e assim sendo conseguem adquirir os produtos a um preço mais baixo e colocar um preço de venda ao público mais acessível. O que se torna mais atrativo para os clientes, uma vez que apresentam preços impraticáveis pela maioria das farmácias.

Estes LVMNSRM, geralmente designados por parafarmácias, são a real concorrência das farmácias. No decorrer do meu estágio pude comprovar esta situação, pois existia no mesmo piso, a apenas alguns metros de distância uma parafarmácia. Tornou-se frequente os clientes que se dirigiam à farmácia para pedir aconselhamento, normalmente a nível de dermofarmácia e cosmética, por atribuírem ao farmacêutico o valor de credibilidade e confiança. No entanto, o atendimento não se concretizava em lucro para a farmácia, porque a pessoa acabava por ir adquirir o produto (aconselhado na farmácia) à parafarmácia (por apresentar preços mais acessíveis).

É importante transmitir ao doente, que a farmácia não é só um local de dispensa de medicamentos, é o local onde estão presentes profissionais de saúde competentes com conhecimento científico, competências clínicas e espírito crítico. É necessário a presença de um farmacêutico que alerte para o uso consciente e racional do medicamento, na tentativa de combater a vulgarização do medicamento.

- **Crise pandémica COVID-19**

Quando iniciei o meu estágio em farmácia comunitária, a pandemia provocada pelo vírus SARS-Cov-2 já contava com uma duração de nove meses. Neste período já existiam medidas a implementar de modo a combater a propagação do vírus, e como tal todo o meu estágio foi adaptado a essa nova realidade. Através das recomendações da DGS (Direção Geral de Saúde), foi possível que o meu estágio se realizasse por completo em regime presencial, com os devidos cuidados.

Todavia, devido à pandemia o meu estágio foi um pouco atípico, pois todo o contacto com os membros da equipa da farmácia foi muito impessoal. Além disso, a comunicação com os clientes por vezes era condicionada pelo uso da máscara e da proteção de acrílico existente em cada balcão, originando um elevar de tom, na tentativa de passar a informação de modo perceptível. Outra das condições exigidas pela DGS é a existência de um espaço apropriado, caso exista uma suspeita de caso COVID-19 na farmácia, e este tenha de ser imediatamente isolado. Para tal, dispensou-se o gabinete de apoio ao utente (GAP) para esse efeito, deixando de se realizar alguns serviços farmacêuticos como a medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos. O que impossibilitou que colocasse em prática alguns dos conhecimentos adquiridos e estimulasse o meu espírito crítico.



### 3. Casos Clínicos

- **Caso 1**

Um senhor dirigiu-se à farmácia na tentativa de encontrar ajuda para a sua mãe. Começa por explicar que a mãe tem demência, mais concretamente Doença de Alzheimer (DA) já num estado avançado e que por essa razão já tinha perdido grande parte das suas capacidades físicas, e se encontrava a maioria do dia deitada. O senhor procurava um laxante adequado para a mãe, que já fazia uma semana que se encontrava com obstrução intestinal. O cliente mostrou preferência pelo DulcoSoft® (laxante osmótico), porque era o que ele utilizava em situações de obstrução intestinal.

Dada a pouca ou nenhuma mobilidade da senhora com DA, e a baixa ingestão de fibras característica de uma fase mais avançada da doença, acompanhada de uma reduzida ingestão de líquidos propiciam o aparecimento de episódios de obstrução intestinal. Iniciei o atendimento por explicar que a opção de um laxante osmótico, não era a mais adequada para a situação descrita, pois tem um período de latência de 2-3 dias e é um tratamento que requer a ingestão de uma grande quantidade de líquidos. Uma vez que o senhor procurava uma resposta imediata, e face à condição física da senhora, aconselhei o MeliLax®, pelo facto de a sua apresentação ser em clisteres, fácil de aplicar na situação descrita, e por ter ação laxante direta sem provocar a irritação do intestino. Além disso, aconselhei o reforço da hidratação e o aumento de ingestão de fibras de um modo processado adequado à condição física da senhora.

- **Caso 2**

A senhora AB que se encontrava na casa dos 50 anos sem nenhum problema de saúde até ao momento deslocou-se até à farmácia para ir levantar uma reserva. Durante o atendimento manifestou a sua preocupação com as últimas análises (realizadas há uma semana atrás), onde apresentava um valor de c-LDL igual a 210 mg/dl. Estava com receio de ir ao médico de família apresentar as análises, pois um familiar tinha-lhe falado das estatinas e os seus efeitos secundários.

Perante esta situação, questionei a senhora se tinha alterado alguma coisa no seu estilo de vida (prática de exercício físico e/ou alimentação). A resposta foi positiva, fazia uma semana que tinha começado a caminhar depois de jantar, e tinha utilizava canela nas suas refeições (café, doces, iogurte, cereais, leite) por ter lido os seus benefícios em situações de colesterol

elevado. A principal preocupação da senhora AB, era a possível prescrição de uma estatina por parte do médico.

Inicialmente motivei a senhora a continuar com as alterações no estilo de vida, as caminhadas são benéficas para a produção de c-HDL. De seguida, aconselhei-a a mostrar as análises ao seu médico, pois ele terá a palavra final do tratamento mais adequado para a sua situação. Por fim, indiquei à senhora uma opção mais eficaz e com resultados seguros, o arroz vermelho da BioActivo®. Uma vez que é bem tolerado pelo organismo, reduzindo o c-LDL e o aumentando os valores c-HDL, sendo capaz de manter os níveis de colesterol normais.

- **Caso 3**

Uma mãe e a sua filha deslocaram-se à farmácia, na esperança de encontrar o produto certo para a menina de 16 anos, que apresentava uma situação de acne retencional. Segundo a mãe, “Já experimentamos de tudo e nada resulta”. É nesta altura que se percebe o desespero por uma solução, e que muitas vezes leva a erros de aquisição de um produto de dermocosmética e na sua posterior aplicação.

Inicialmente questionei que produtos aplicava e se fazia alguma medicação oral. A filha respondeu que tinha deixado de tomar Isotretinoína fazia 3 semanas, por sentir a pele muito seca e não gostar da sensação e que desde essa situação aplicava um creme de supermercado para pele seca.

Comecei por explicar que as necessidades da pele vão variando, e como tal é necessário saber adequar os produtos utilizados, pois o creme que estava a utilizar era um creme gordo, e para uma pele com tendência oleosa não é o mais indicado. Aconselhei o gel de lavagem da linha NORMADERM da VICHY®, por ter ácido salicílico na sua constituição e deste modo atuar como esfoliante, comedolítico e seborregulador (utilizar 2 vezes por dia). Aplicando de seguida o sérum da SVR® da gama SEBIACLEAR por promover a desobstrução dos poros e ter ação purificante e anti-imperfeições (2 vezes por dia). A nível de proteção solar para rosto, não foi necessário aconselhar nenhum produto, pois ainda tinha o recomendado pelo dermatologista.

Passado um mês, a mãe da menina dirigiu-se à farmácia por outras razões, e agradeceu o aconselhamento dado à filha, pois já tinha resultados visíveis e a menina sentia-se muito mais confiante e satisfeita com a sua pele.

## **PARTE II**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**FHC | FARMACÊUTICA**

**DIREÇÃO TÉCNICA**



## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**BPD** – Boas Práticas de Distribuição

**CA** – Certificado de Análise

**CE** – Conformidade Europeia

**CPP** – Certificado de Produto Farmacêutico

**DC** – Declaração de Conformidade

**DM** – Dispositivo Médico

**DT** – Direção Técnica

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FI** – Folheto Informativo

**GGQ** – Gestão e Garantia de Qualidade

**IT** – Instrução de Trabalho

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OVP** – Overpharma

**PME** – Pequena Média Empresa

**RDM** – Regulamento de Dispositivos Médicos

**SIDM** – Sistema de Informação para Dispositivos Médicos

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threat*

**UDI** – Identificador Único do Dispositivo

## I. Introdução

O plano de curricular do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) proporciona a formação de profissionais capazes de atuar em qualquer fase da vida do medicamento, nomeadamente a nível da Indústria Farmacêutica. Existindo um vasto leque de opções onde o farmacêutico pode intervir, desde a investigação e desenvolvimento galénico, à produção e seguinte controlo de qualidade, até aos assuntos regulamentares e distribuição.

Escolhi o grupo FHC para realizar o meu estágio curricular em indústria farmacêutica, por ser um nome de referência mundial e ter uma presença transversal em todo o ciclo do medicamento. O meu estágio na FHC | Farmacêutica assentou na área da distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, a nível nacional e internacional. Neste seguimento, iniciei o meu estágio na Direção Técnica dia 3 de maio, sob orientação da Dra. Sónia Merêncio.

O estágio teve a duração de 3 meses e deu-me a oportunidade de colocar em prática conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Gestão e Garantia de Qualidade e Assuntos Regulamentares. A direção técnica da FHC | Farmacêutica tem como objetivo fazer cumprir as Boas Práticas de Distribuição (BPD), assim como promover a implementação do Sistema de Gestão da Qualidade, de acordo com a Norma ISO 9001:2015.

O presente relatório pretende, de acordo com as “Normas Orientadoras do Estágio em Ciências Farmacêuticas”, fazer uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threat*) do período de estágio na FHC | Farmacêutica. Com a devida apreciação dos pontos fortes e fracos, seguindo-se a análise das oportunidades e ameaças encontradas ao longo dos 3 meses.

## 2. FHC | Farmacêutica

A FHC | Farmacêutica foi fundada em 1998 e está sediada no parque industrial de Mortágua, no distrito de Viseu. Esta é uma operadora global de logística de referência mundial na área da distribuição de medicamentos, dispositivos médicos, equipamento médico e hospitalar, material de diagnóstico e produtos de saúde.

A empresa recebeu em 2004, o prémio de melhor PME (Pequena e Média Empresa) na área farmacêutica a nível nacional, pela Revista Exame. Um ano mais tarde, obteve as suas primeiras Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos (AIM), e em 2006 implementou o sistema de gestão da qualidade (ISO 9001:2015), processo que só foi concluído no ano seguinte, com certificação da *TUV Rheinland Group*.

Sempre com o foco na manutenção da eficiência das operações, a qualidade e o cumprimento das Boas Práticas de Distribuição, são prioridade para manter e melhorar o Sistema de Gestão de Qualidade.

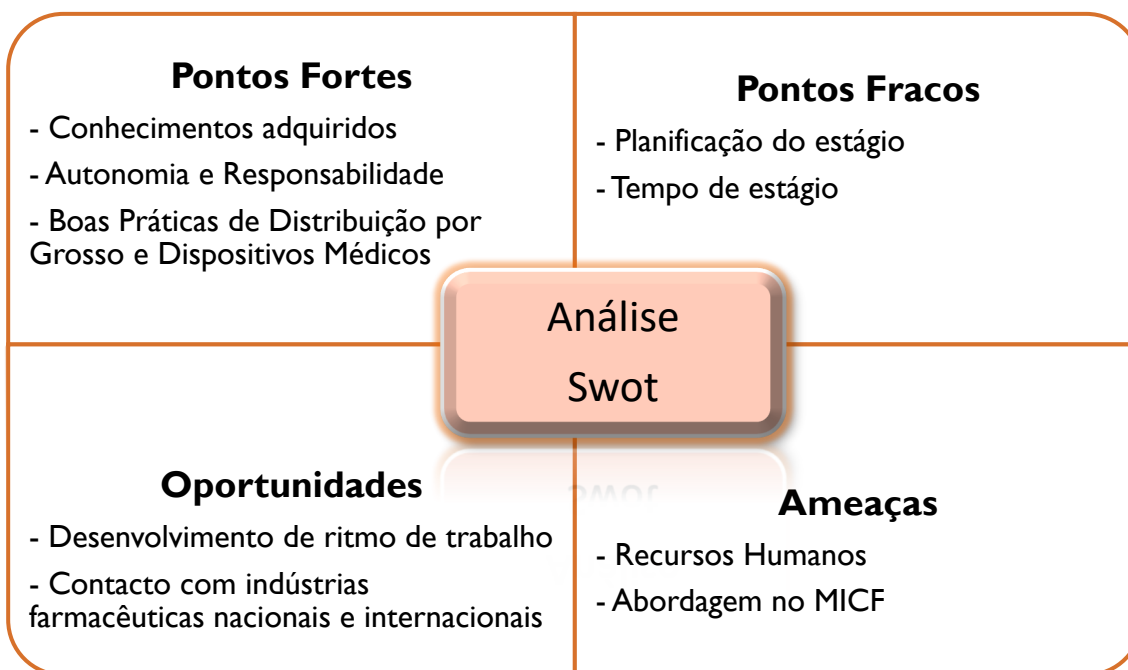
Atualmente estabelece relações comerciais com mais de 60 países em todo o mundo, através do recurso aos melhores e mais modernos meios tecnológicos disponíveis, fazendo da FHC uma empresa única de renome mundial.<sup>3</sup>



**Figura I** - FHC | Farmacêutica, Parque Industrial Mortágua.<sup>3</sup>

Dada a importância dos produtos comercializados e o risco que a sua utilização pode acarretar para a saúde pública, é de extrema importância que a sua qualidade e segurança seja assegurada em todo o percurso, desde o fabrico até à distribuição. Deste modo a Direção Técnica é responsável por fazer cumprir as BPD, assim como reunir toda a documentação essencial e necessária à garantia da conformidade e qualidade do medicamento e/ou dispositivo médico.

### 3. Análise Swot



#### 3.1 Pontos Fortes

- **Conhecimentos adquiridos**

No decorrer do meu estágio, na Direção Técnica (DT), pude colocar em prática alguns conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, nomeadamente a nível da BPD.

O facto de contactar diariamente com vários medicamentos (com e sem AIM em Portugal), dispositivos médicos e outros produtos de saúde, deu-me a possibilidade de conhecer a diversidade de produtos farmacêuticos disponíveis no mercado global. Perante essa situação, foi possível desenvolver o espírito crítico, pois face a tanta oferta disponível, é necessário saber quais cumprem os requisitos de qualidade e conformidade para serem colocados no mercado, sem qualquer malefício para a saúde pública. Dependendo se se trata de um medicamento, dispositivo médico ou outro produto de saúde a documentação necessária varia. Alguns exemplos da documentação com a qual tive contacto diário são, Certificado de Análise, Folheto Informativo, Resumo das características do medicamento, Certificado de Libertação de Lote, Declaração de conformidade, Certificado CE (para DM e produtos de saúde).

Tive a oportunidade de contactar com um sistema informático de gestão de armazém, ERP Primavera, para a realização das tarefas diárias. Assim como, participar e proceder ao pedido especial de licença de exportação, para os medicamentos considerados percursores de droga,

medicamentos controlados pelo Infarmed e medicamentos controlados pelo governo de Angola. Um outro ponto crucial do meu estágio, foi o tratamento dos processos de psicotrónicos, no qual participei no cálculo da quantidade de substância pura necessária, mediante a quantidade de produto encomendada pelo cliente, e numa fase seguinte o pedido de autorização ao Infarmed.

- **Autonomia e Responsabilidade**

Numa fase inicial, em que o domínio das tarefas executadas pela Direção Técnica era reduzido, o ensino por parte da Diretora Técnica foi indispensável, para que as conseguisse desempenhar com autonomia e eficazmente na fase seguinte do estágio. Deste modo, sempre que demonstrei ser capaz de realizar as tarefas propostas de forma responsável e correta, foi-me dada a autonomia para as executar. Exemplo disso é o caso prático da verificação dos Dispositivos Médicos, em que comecei por ler e interpretar o novo Regulamento Europeu dos Dispositivos Médicos (RDM), com o auxílio da Dra. Sónia sempre que alguma dúvida surgia, de seguida avaliar as Instruções de Trabalho (IT) existentes para a receção e registo de um DM, e desse modo adaptar as IT à nova realidade. Ainda nesse contexto, sendo a FHC responsável pela operação logística da Overpharma (OVP), foi-me atribuída a responsabilidade de verificar a conformidade de cada DM (verificação de marcação CE, Identificação de fabricante, mandatário, fabricante, data de fabrico e validade, lote, UDI e idioma português) que entrava em armazém. Uma vez que a OVP se foca no mercado hospitalar, este foi um ponto forte do meu estágio, pois permitiu o contacto com os mais diversos Dispositivos Médicos.

Desde a primeira semana que me foi atribuída a responsabilidade de verificar as encomendas de Psicotrónicos e Estupefacientes da Overpharma. Com envios diários de grandes quantidades para os Hospitais e Instituições, é um procedimento rigoroso que garante a rastreabilidade e a consolidação de stocks obrigatória perante o INFARMED. A falta de uma unidade ou o seu extravio terão de ser reportados de imediato às Autoridades.

- **Boas Práticas de Distribuição por Grosso e Dispositivos Médicos**

No decorrer do MICF, somos consciencializados da importância do farmacêutico na Indústria, com especial ressalva na unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade (GGQ) para a área da distribuição. Durante o curso tive o primeiro contacto com as BPD, exigências, obrigações e requisitos das mesmas. O estágio foi importante neste ponto, pois



permitiu consolidar toda a teórica adquirida até então, e ver de que modo prático se aplica. Todo o processo de distribuição, assenta no cumprimento das BPD e da legislação em vigor.

A nível dos Dispositivos Médicos, a minha preparação prévia era reduzida. Este foi um dos pontos fortes, uma vez que permitiu completar uma das lacunas teóricas do meu percurso académico, assim como colocar toda a aprendizagem em prática. A FHC | Farmacêutica deu-me a oportunidade de proceder ao registo de DM, na plataforma SIDM (Sistema de Informação para Dispositivos Médicos). O facto de estar a estagiar, aquando a entrada em vigor do novo RDM, foi uma mais-valia pois permitiu que desenvolvesse e dominasse a nova legislação, preparando-me para o futuro mercado de trabalho na área especializada dos DM.

### **3.2 Pontos Fracos**

- **Planificação do estágio**

O início do estágio foi marcado com a componente teórica, uma vez que a função que eu iria desempenhar durante 3 meses, requeria relembrar algumas noções básicas e aprender outras mais específicas. A componente prática foi surgindo, de um modo não muito gradual, conforme as necessidades iam aparecendo. A operação logística na FHC tem especificidades que se relacionam com os mercados de exportação, as exigências legais de cada país, e as tarefas diárias surgem sem planificação, de acordo com as expedições planeadas para esse dia, com a entrada de encomendas com medicamentos / dispositivos novos que carecem da inspeção pela DT.

Todas as tarefas devem ser atendidas com urgência, a operação está muitas vezes dependente disso. Mediante este facto, não foi possível a estruturação de um plano prévio de estágio, pois a calendarização das atividades dificilmente seria cumprida. A aprendizagem foi feita de acordo com as tarefas que surgiam, e esta imprevisibilidade é um ponto fraco a salientar. Em algumas situações, a falta de articulação da teórica com a prática dificultou a execução das tarefas.

- **Tempo de estágio**

O estágio na FHC | Farmacêutica teve a duração de 3 meses, apesar de ser a duração possível para conciliar com o estágio em farmácia comunitária (cariz obrigatório), considero que é insuficiente para ter uma experiência plena. A área da distribuição farmacêutica é extremamente vasta, principalmente na FHC que se destina essencialmente à exportação. O

curto período de estágio, permitiu criar uma ideia geral do mundo da distribuição e da importância do farmacêutico no setor.

A Direção Técnica é um departamento exigente, e tendo como responsabilidade, entre muitas outras, a gestão documental, requer da parte de quem executa essas tarefas um grande domínio da legislação Portuguesa e do país para o qual se vai exportar, sendo inconcebível absorver toda essa informação num período de estágio de 3 meses. Acresce ainda, que algumas das tarefas que me foram atribuídas, dado o seu grau de complexidade de implementação carecerem de mais tempo, não sendo possível acompanhar na totalidade a sua execução e verificar o termo efetivo.

### **3.3 Oportunidades**

- **Desenvolvimento de ritmo de trabalho**

Como referido anteriormente, a carga de trabalho e a exigência do mesmo obriga qualquer colaborador da Direção Técnica a desenvolver o seu ritmo de trabalho. Este é um departamento que está em constante colaboração com os restantes (departamento Comercial, departamento de *Procurement* e Compras, Departamento de Logística, armazém...) e desse modo é necessário satisfazer a todos os pedidos em tempo útil. A eficiência, foco e concretização de respostas é um pré-requisito básico, e estes 3 meses foram uma enorme preparação a esse respeito.

- **Contacto com indústrias farmacêuticas nacionais e internacionais**

A Direção Técnica é responsável por reunir a documentação técnica, para que o processo de exportação seja cumprido de acordo com as BPD. Assim sendo, em muitas situações é necessário contactar diretamente com o fabricante (nacional ou internacional) de modo a obter o Certificado de Análise (CA), Certificado de Produto Farmacêutico (CPP), Folheto Informativo (FI), *Artworks*, Declaração de Conformidade (DC), são alguns dos exemplos dependendo se se tratava de um medicamento, DM ou outro produto de saúde. O contacto era feito maioritariamente via *e-mail*, e as respostas aos meus pedidos, eram positivas.

A participação, numa das fases, da auditoria da AstraZeneca para com a FHC, ou mesmo a presença em reuniões com outras empresas do Grupo (Laboratórios Basi, Overpharma e Empifarma) possibilitou que eu contactasse não só com várias indústrias, mas também com outras realidades farmacêuticas.

### 3.4 Ameaças

- **Recursos Humanos**

O departamento da Direção Técnica é constituído pela Diretora Técnica e pela sua secretária. A quantidade de trabalho, exigência e rigor que o mesmo exige não se coaduna a somente dois elementos. A evidente falta de recursos humanos, culmina em trabalho pendente, falta de atenção aquando da verificação da documentação (dosagem, data de validade, fabricante, por exemplo) e incumprimento de prazos. Quando os *timings* eram reduzidos e controlados, evitava interromper para não promover o atraso, podendo originar o surgimento de alguns erros *minor* na execução das minhas tarefas. A falta de recursos humanos condiciona não só a falta de resposta da DT face ao trabalho diário, como a falha em alguns momentos de auxílio para com os estagiários.

- **Abordagem no MICF**

A formação académica por parte da FFUC no curso de MICF é bastante completa e proporciona uma excelente preparação para o mercado de trabalho. No entanto, essa formação é maioritariamente direcionada para a farmácia comunitária, e nessa perspetiva existem lacunas académicas na área da indústria farmacêutica.

Todavia, apesar da dificuldade sentida em alguns temas (legislação dos medicamentos considerados Percursos de Droga, medicamentos controlados pelo Infarmed e outras autoridades dos medicamentos e produtos de saúde internacionais, por exemplo) não foi impedimento para a minha evolução. Para tal, muito contribuiu todo o apoio formativo, prestado pela Dra. Sónia Merêncio. O mercado de trabalho na área farmacêutica é cada vez mais diversificado, e como tal é necessário adaptar a formação académica à constante evolução do mundo farmacêutico.

## **PARTE III**

### **MONOGRAFIA**

**"CANNABIS: UM POTENCIAL CANDIDATO NA TERAPÊUTICA DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER"**

## **Lista de Abreviaturas**

**2-AG** – 2-araquidonilglicerol

**8-THC** –  $\Delta^8$  – tetrahydrocannabinol

**9-THC** –  $\Delta^9$  – tetrahydrocannabinol

**AC** – Adenilato Ciclase

**ACh** – Acetilcolina

**AChE** – Acetilcolinesterase

**ADME** – Administração, Distribuição, Metabolização, Eliminação

**AEA** – Anandamida

**ALT** – Alanina Aminotransferase

**AMPA** – Alfa-amina-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

**APP** – Proteína Percursora Amilóide

**AST** – Aspartato Aminotransferase

**BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

**BHE** – Barreira Hematoencefálica

**BuChE** – Butirilcolinesterase

**CB1R** – Recetor Canabinóide 1

**CB2R** – Recetor Canabinóide 2

**CBC** – Canabicronemo

**CBD** – Canabidiol

**CBDA** – Canabigerol

**CBN** – Canabinol

**CBV** – Canabivarina

**CNC** – Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra

**CYP 2C19** – Citocromo P450 2C19

**CYP 2C9** – Citocromo P450 2C9

**CYP 3A4** – Citocromo P450 3A4

**CYP 450** – Citocromo P450

**DA** – Doença de Alzheimer

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**EC** – Endocanabinóide

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos

**EU** – União Europeia

**FAAH** – Hidrolase de Amidas de Ácidos Gordos

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GFAP** – Proteína Fibrilar Ácida da Glia

**GPCRs** – Recetores Acoplados à Proteína-G

**IACHe** – Inibidores da Acetilcolinesterase

**IL-1 $\beta$**  – Interleucina-1 $\beta$

**MI** – Recetores Muscarínicos

**MGL** – Lípase Monoacilglicerol

**NFTs** – Emaranhados Neurofibrilares de Tau

**NMDA** – N-metil-D-aspartato

**NO** – Radical Livre de Oxigénio

**NOACs** – Novos Anticoagulantes Orais

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**ONU** – Organização das Nações Unidas

**PSEN 1** – Presenilina 1

**PSEN 2** – Presenilina 2

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

**sAPP** – Proteína Percursora Amiloide Solúvel

**SIDA** – Síndrome de ImunoDeficiência Adquirida

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**THCA** – Ácido Tetrahydrocannabinólico

**TRPVI** – Recetor Vaniloide 1

## Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa, caracterizada pelo declínio cognitivo. Este é um problema de saúde pública, uma vez que afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, para o qual ainda não existe uma opção terapêutica eficaz.

As hipóteses mais bem aceitas e que explicam a patologia baseiam-se na formação de agregados de proteína  $\beta$ -amilóide e na hiperfosforilação da proteína tau, existindo uma correlação com a neuroinflamação, excitotoxicidade e *stress* oxidativo. Nos últimos anos tem sido dada especial atenção às moléculas naturais com ação neuroprotetora, em especial aos constituintes canabinóides da *Cannabis sativa* L.. Em encéfalos de doentes de Alzheimer foram observadas alterações a nível do sistema canabinóide, apoiando a hipótese de que este sistema se encontra alterado na doença, constituindo um alvo terapêutico apelativo. É neste contexto que se integra esta pesquisa, que visa rever o papel neuroprotetor dos compostos canabinóides, a sua influência na redução na neuroinflamação e o seu papel na reparação do cérebro, sem promover efeitos psicoativos.

**Palavras-chave:** Alzheimer, Demência, Neurodegenerativa, Cannabis, Canabinóides.

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative condition characterized by cognitive decline. It is a public health problem, since it affects more than 50 million people worldwide, for which there is still no effective therapeutic option.

The best accepted hypotheses explaining the pathology are based on the formation of  $\beta$ -amyloid protein aggregates and hyperphosphorylation of tau protein, and there is a correlation with neuroinflammation, excitotoxicity and oxidative stress. In recent years special attention has been paid to natural molecules with neuroprotective action, in particular the cannabinoid constituents of *Cannabis sativa* L.. Alterations in the cannabinoid system have been observed in the brain of Alzheimer's patients, supporting the hypothesis that this system is altered in the disease, constituting an appealing therapeutic target. This is the context of this research, which aims to review the neuroprotective role of cannabinoid compounds, their influence in reducing neuroinflammation and their role in brain repair, without promoting psychoactive effects.

**Keywords:** Alzheimer's, Dementia, Neurodegenerative, Cannabis, Cannabinoids.

## **I. Introdução**

A doença de Alzheimer resulta de um conjunto de alterações a nível cerebral, que surgem muito tempo antes de qualquer manifestação física. A sua evolução compreende três fases distintas, permitindo atribuir a cada doente um nível de demência.

Por se tratar de uma condição neurodegenerativa debilitante crónica, está associada a um declínio cognitivo progressivo e à perda neuronal, estimando-se que afete 10% das pessoas acima dos 65 anos de idade e 25% com mais de 80%. A sociedade vive um período de envelhecimento demográfico acentuado, e a acompanhar esta mudança está o aparecimento das doenças relacionadas com a idade, como é o caso da DA.<sup>4</sup>

Na tentativa de promover uma melhor qualidade de vida aos doentes, uma vez que com a evolução da doença são necessários cuidados cada vez mais específicos, são procurados tratamentos que proporcionem uma resposta mais eficiente que as opções terapêuticas atuais.<sup>56</sup>

A terapêutica farmacológica para a DA tem ficado muito aquém do esperado, pela sua incapacidade de impedir o progresso da doença e de promover a inversão dos processos patológicos associados.<sup>7</sup>

A utilização da Cannabis sativa com finalidade terapêutica tem demonstrado resultados de eficácia e segurança, sendo bastante promissora sua contínua investigação e aplicação em diversas doenças. Atualmente, pessoas com SIDA (Síndrome da ImunoDeficiência Adquirida), Esclerose Múltipla e outras doenças incapacitantes, recorrem a tratamentos à base de Cannabis como forma de controlar a sintomatologia associada à doença.<sup>8</sup>

As propriedades farmacológicas inerentes à Cannabis oferecem vantagens face às opções terapêuticas disponíveis para a DA. Trata-se de um tratamento revolucionário nas doenças neurológicas, numa nova realidade de prevenção eficaz e intervencionista.<sup>7</sup>

## **2. Demência – Breve revisão sobre o conceito, sintomas e implicações sociais**

Demência é a designação utilizada para descrever a perda de função cognitiva e/ou motora, que culminam na perda de autonomia. Este contexto associa-se vulgarmente a falta de memória ou esquecimento, falta da orientação e raciocínio, acompanhados pela incapacidade de estabelecimento de relações sociais, que progressivamente impõem dependência de um cuidador.<sup>9</sup>



Apesar de ter uma elevada prevalência na população idosa, não é exclusiva nem obrigatória nessa faixa etária. Existem ainda muitos mitos e preconceitos relativamente à demência e é importante informar a população que não se trata de uma alteração de humor, distração ou falta de empatia, mas sim de uma condição neurológica, que resulta de alterações a nível do sistema nervoso central.<sup>9</sup>

Alguns sinais que são característicos desta condição são úteis no estabelecimento de um pré-diagnóstico, embora cada indivíduo possa apresentar sintomas em função da fase da doença, que podem ser condicionados por fatores individuais, nomeadamente traços de personalidade. Numa fase inicial, os sinais são mais evidentes e mais facilmente perceptíveis para quem convive com a pessoa afetada. É numa fase intermédia que estes casos são detetados, porque a fase inicial é normalmente desvalorizada e associada a cansaço ou tristeza.<sup>9</sup>

A demência apresenta essencialmente três fases, que permitem o seu estadiamento, embora um indivíduo possa não apresentar todas as características de uma determinada etapa, o que aliás é raro. A correspondência é feita consoante a fase que apresenta a maioria dos sintomas que o doente manifesta.<sup>10</sup>

A demência inicial é possivelmente a mais difícil de detetar, tornando-se perceptível quando é feita uma análise retrospectiva. Tal acontece, por os sintomas serem vulgarmente associados a cansaço, falta de empatia ou idade avançada. Esta fase é caracterizada pela perda de interesse pelas atividades normalmente desenvolvidas, um aumento da irritabilidade, desconcentração, incapacidade de se adaptar a mudanças do quotidiano e relutância pela prática de novas experiências.<sup>10</sup>

Numa segunda fase, a demência moderada, o diagnóstico é mais fácil, uma vez que os sintomas são notórios. Exacerba-se a incapacidade cognitiva e física e o doente mostra-se mais desorientado espacialmente, até mesmo em lugares que lhe são familiares. O esquecimento ganha nesta fase uma nova dimensão, começando a falhar os nomes e vocabulário em geral, e com isto uma dificuldade crescente na manutenção de uma semântica correta ou um discurso fluente. A repetição torna-se uma constante, acompanhada pela interrogação. Tudo o que seja mais recente e novidade torna-se desconhecido, havendo uma prevalência pela memória do antigo/do passado.<sup>10</sup>

O último estadio da doença, a demência avançada é caracterizada pelo aumento da dependência e da incapacidade. Nesta fase o doente perde a noção do seu estado. O indivíduo demente deixa de reconhecer entes queridos e, na maioria das situações, perde o vocabulário restante, tornando-se a comunicação escassa. A dependência agrava-se, uma vez que perde a capacidade do autocuidado, deixa de ser capaz de fazer a sua higiene básica, de se alimentar e deslocar. Nesta fase é crucial a intervenção de um cuidador profissional, pois o doente, devido

à degradação da função cerebral, encontra-se acamado. Dada esta condição, surgem múltiplas comorbilidades (nomeadamente formação de coágulos sanguíneos, infecções da pele e septicémia), conduzindo à inflamação de tecidos e órgãos e sua consequente falência.<sup>9,10</sup>

**Tabela I - Sintomas associados a cada fase da demência.**

<b>FASES DA DEMÊNCIA</b> <b>SINTOMAS</b>	<b>INICIAL</b>	<b>MODERADA</b>	<b>AVANÇADA</b>
Apatia	✓	✓	✓
Perda de interesse em atividades	✓	✓	
Resiliência a mudanças	✓		
Discurso repetido	✓	✓	
Irritação	✓		
Esquecimento dos acontecimentos recentes	✓		
Esquecimento de nomes/datas		✓	
Esquecimento global			✓
Desorientação espacial e temporal		✓	
Angústia/Irritação/Stress		✓	
Falhas de vocabulário		✓	
Dependência para alimentação e higiene			✓
Perda do andar			✓
Perda quase total da fala			✓
Aparecimento de comorbilidades			✓

A Tabela I representa, de uma forma esquemática, os sintomas mais característicos de cada fase, permitindo perceber que a apatia e as falhas de memória são transversais às três fases da demência. Cada etapa é posteriormente caracterizada por algum sintoma específico, o que permite enquadrar o doente num determinado grau da demência.<sup>9</sup>

Note-se que cada caso apresenta particularidades. Os sintomas intensificam-se com a evolução da doença e tornam-se cada vez mais explícitos, mas cada doente apresentará uma patocronia individual e por essa razão esta Tabela deve ser usada como um instrumento de orientação.<sup>9</sup>

## 3. Doença de Alzheimer

### 3.1 Epidemiologia

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) há 50 milhões de pessoas com algum tipo de demência, das quais 60% são de países de baixo e médio rendimento. A cada ano surgem 10 milhões de novos casos, tendo uma maior prevalência (cerca de 5,91%) na população acima dos 60 anos. Já nos grupos cuja faixa etária ultrapassa os 80 anos, mais de 64% dessas pessoas apresentam historial de demência. Espera-se em 2030 atingir os 82 milhões de casos e em 2050 estimam-se valores a rondar os 152 milhões de casos.<sup>11</sup>

A doença de Alzheimer representa 60 a 70% do total de demências diagnosticadas. De acordo com o relatório da OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico), *Health at Glance 2017*, Portugal é considerado o 4º país com mais casos por cada mil habitantes (a média mundial é de aproximadamente 14,8 casos por cada mil habitantes; em Portugal essa média ronda os 19,9 casos por cada mil habitantes). Tanto a incidência como a prevalência da doença aumentam exponencialmente com a idade, duplicando a cada 5 anos. Globalmente, a incidência da DA tem vindo a aumentar consideravelmente na última década, estimando-se que surjam cerca de 7,7 novos casos por cada 1000 pessoas, traduzindo-se num novo caso a cada 4 segundos.<sup>11</sup>

Em 2004 as demências foram consideradas a 6ª causa mais comum de morte nos países mais desenvolvidos e a Doença de Alzheimer a 5ª causa de morte mais frequente em 2006. Além dos números relacionados com a mortalidade, é importante referir a morbilidade, que associada à cronicidade da demência, acarreta elevados custos económicos para a família, assim como para o sistema nacional de saúde.<sup>11</sup>

A prevalência é maior nas mulheres, porque apresentam uma maior esperança média de vida (88,42 anos), enquanto que o sexo masculino apresenta uma esperança média de vida de 77,78 anos. Ou seja, têm mais anos de vida para desenvolver as patologias que estão associadas à idade, como é o caso da demência. Há também fatores genéticos, ambientais, hormonais e metabólicos relacionados com o início do desenvolvimento da DA.<sup>11,12</sup>

## 3.2 Fisiopatologia

A DA é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível. O funcionamento do cérebro depende da eficiente comunicação entre neurónios, que é mediada pela passagem neurotransmissores de uma célula para outra, ao nível do espaço designado sinapse. Os portadores de DA apresentam um comprometimento sináptico, para além de alteração do número e tamanho de neurónios. Deste modo, a DA é caracterizada pela destruição gradual de neurónios e de tecido cerebral, conduzindo a uma atrofia do cérebro, tão característica destes doentes.<sup>12</sup>

A DA pode ser caracterizada consoante a fase em que surge. Se houver manifestações clínicas antes dos 65 anos, trata-se de DA precoce e representa cerca de 5% do total de casos diagnosticados. Estas manifestações são maioritariamente devidas a casos familiares, resultado de uma mutação em genes específicos, nomeadamente no gene APP (Proteína Precursora Amiloide), PSEN1 (Presenilina 1) e PSEN2 (Presenilina 2). As mutações no gene PSEN1 são a causa genética mais comum (aproximadamente 30-50% dos casos de DA familiar). Por sua vez, os casos que surgem depois dos 65 anos, 95% do total de diagnósticos, são casos esporádicos, não existindo, normalmente, uma causa genética identificável.<sup>12</sup>

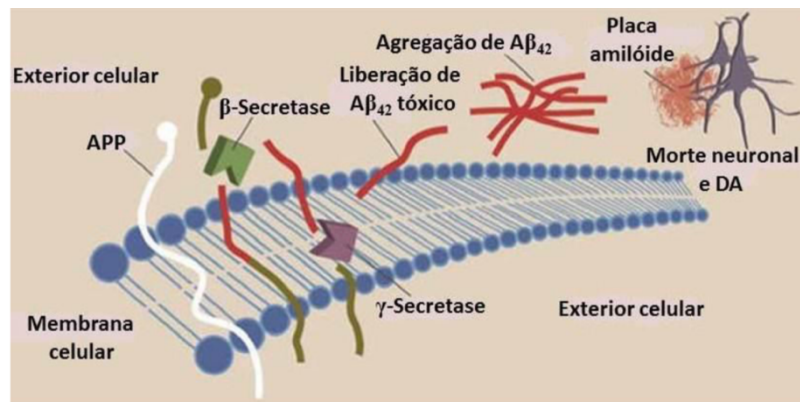
- Hipótese da cascata  $\beta$ -amilóide

A DA inicia muito antes de qualquer sintoma surgir e a sua manifestação depende do nível de degeneração das células nervosas. As principais causas da neurodegeneração são a acumulação de fragmentos da proteína  $\beta$ -amiloide a nível extracelular e a acumulação de uma forma anormal da proteína tau no meio intracelular neuronal. Esta acumulação compromete a comunicação eficiente entre as células nervosas, dificultando a neurotransmissão. Um dos neurotransmissores afetados na DA é a acetilcolina, cuja interação com recetores expressos na célula pós-sináptica (recetores nicotínicos) fica impedida pela presença de agregados, nomeadamente da proteína  $A\beta$ .<sup>13,14</sup>

Na superfície dos neurónios é expressa uma proteína designada por APP, que sofre um processo de clivagem. No contexto da DA, a neurotoxicidade está associada a um dos produtos finais desta clivagem, que contribui para a formação dos referidos agregados.<sup>13</sup>

O processamento da APP pode ocorrer através da clivagem pela  $\alpha$ -secretase, originando sAPP (proteína precursora amiloide solúvel), que é importante para a correta transdução de sinais sinápticos e plasticidade sináptica. Contudo, a clivagem pode ocorrer de forma anormal, por meio da  $\beta$ -secretase ou da  $\gamma$ -secretase, dando origem a 42 aminoácidos de cadeia longa ( $A\beta_{42}$ ), que têm tendência a acumular-se, formando placas amiloides densas, as designadas

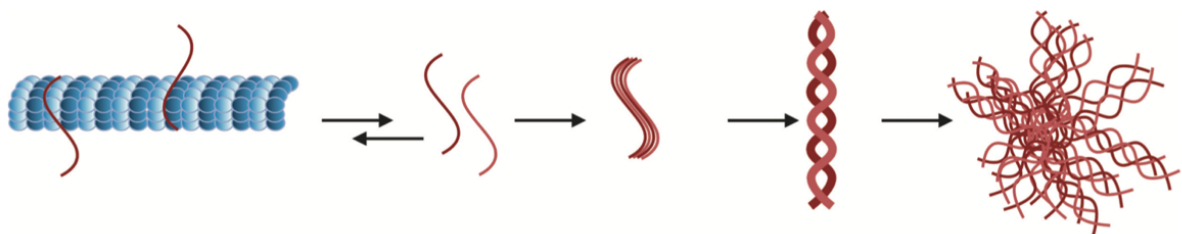
placas senis. Estas placas condicionam o mecanismo de transmissão dos sinais neuronais, através da sua ligação aos recetores que se encontram na superfície das células nervosas, gerando uma cascata patológica que inevitavelmente leva à neurodegeneração (Figura 1).<sup>13</sup>



**Figura 1** - Ação da  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase sobre a APP.<sup>20</sup>

- Hipótese da modificação da proteína tau

Os microtúbulos são estruturas celulares neuronais, essenciais para o estabelecimento da comunicação, transporte de moléculas e manutenção da morfologia das células nervosas. De forma a promover a sua estabilização, existe uma proteína solúvel, a proteína tau, que é responsável pela dinâmica e estabilidade e contribui para a forma cilíndrica dos microtúbulos. Quando a sua função está comprometida, tendo uma ação deficiente, a tau separa-se dos microtúbulos, redistribui-se no interior no neurónio, do axónio para os dendritos e corpo celular, originando aglomerados, que vão obstruir os microtúbulos. A proteína tau é solúvel, no entanto, quando ocorre a sua hiperfosforilação, torna-se insolúvel, promovendo a formação dos respetivos aglomerados. Como consequência desta cascata, o neurónio fica disfuncional.<sup>12</sup>



**Figura 2** - Hiperfosforilação da proteína Tau – A Tau tem um papel crucial na estabilização dos microtúbulos. Quando ocorre a sua hiperfosforilação há a formação de agregados insolúveis, originando emaranhados neurofibrilares de Tau (NFTs).<sup>12</sup>

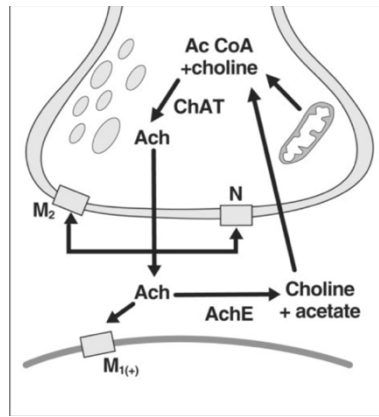
Quando ocorre a acumulação de placas senis de A $\beta$  e de proteína tau anormal, o sistema imunitário tenta compensar esta situação, através da ativação das células microglia. São a primeira linha de defesa contra qualquer agente estranho ao sistema nervoso. Têm a capacidade de reparar e eliminar ameaças à homeostase, como proteínas tóxicas ou dendritos dispersados das células mortas e eliminar neurónios mortos. De um modo geral a microglia faz a vigilância do tecido nervoso e diversos estudos demonstram a falência destas células na DA, não conseguindo fazer frente a todas as alterações que ocorrem. A cascata neurodegenerativa é induzida pela neuroinflamação, mas também pelo *stress* oxidativo, o que causa um ambiente neurotóxico. Estes doentes apresentam registos dos marcadores inflamatórios ativos a nível cerebral, mais especificamente da microglia e astrócitos. Por sua vez, valores mais elevados desses marcadores são sinónimo de um declínio mais acentuado.<sup>12</sup>

- Hipótese colinérgica

Os mecanismos abordados (acumulação de agregados e neuroinflamação) têm sido identificados como elementos centrais na fisiopatologia da DA, afetando a transmissão mediada pela acetilcolina - transmissão colinérgica, que exerce um papel crucial para a manutenção da memória, aprendizagem e outros domínios cognitivos. Nos doentes, para além de comprometida a interação deste neurotransmissor com os respetivos recetores, verifica-se uma diminuição dos níveis de acetilcolina (ACh). Os doentes com Alzheimer apresentam níveis baixos deste neurotransmissor, com uma redução de 67% em comparação com os níveis normais no hipocampo e lóbulo temporal. É ainda possível observar uma diminuição dos recetores pós-sinápticos muscarínicos (M<sub>1</sub>) e uma alteração na conformação dos recetores muscarínicos.<sup>14,15</sup>

Numa situação fisiológica (Figura 2), a acetilcolina é libertada para a fenda sináptica, estabelecendo uma ligação com recetores M<sub>1</sub>. O neurotransmissor em excesso na fenda sináptica é posteriormente decomposto em colina e acetato pela enzima acetilcolinesterase (AChE).<sup>14</sup>

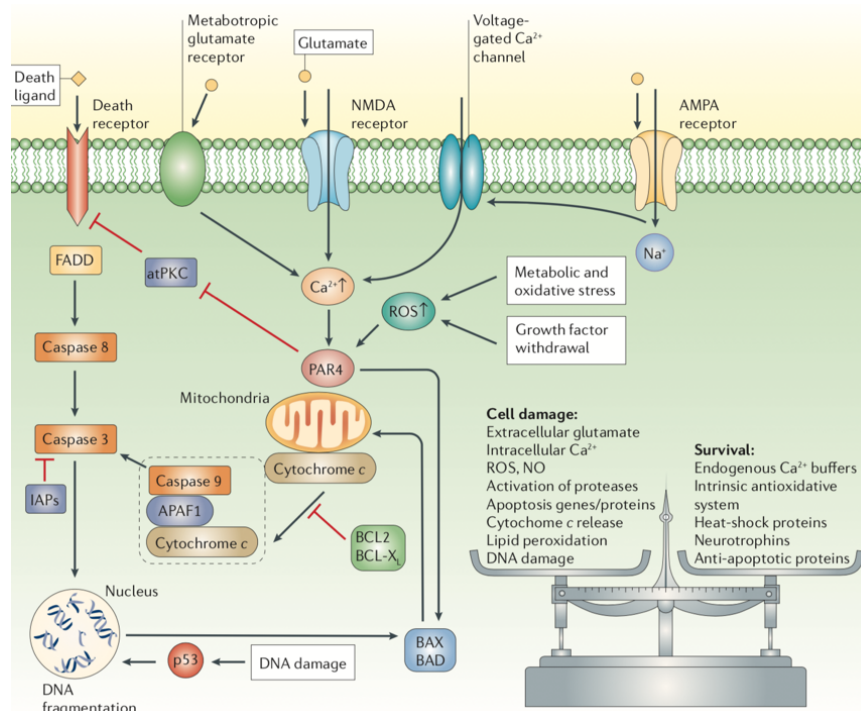
Estudos realizados demonstram que a lesão colinérgica surge numa altura tão precoce quanto as fases assintomáticas, resultando da degeneração dos axónios e dos neurónios colinérgicos.<sup>14</sup>



**Figura 3 - Fisiologia da sinapse colinérgica.** <sup>14</sup>

- Hipótese glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC (Sistema Nervoso Central), exercendo um papel essencial na sinapse e plasticidade da mesma. Na superfície das células estão presentes recetores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) e NMDA (N-metil-D-aspartato), para os quais o glutamato tem afinidade e se vai ligar. Na doença de Alzheimer, o glutamato encontra-se em concentrações mais elevadas do que o normal, o que permite a entrada excessiva de  $Ca^{2+}$  nas células cerebrais. Este influxo é acompanhado pelo aumento da produção de ROS (Espécies Reativas de Oxigénio), promovendo a desregulação mitocondrial e a libertação do citocromo c para o citoplasma, o que culmina num processo de excitotoxicidade e consequente morte celular.<sup>16,17</sup>



**Figura 4 - Mecanismo de ação do glutamato.**<sup>17</sup>

### 3.3 Terapêutica atual

A terapêutica para doentes com Alzheimer assenta em dois grandes pilares, a terapêutica colinérgica com inibidores da acetilcolinesterase (IAChE) e os antagonistas do recetor de glutamato de N-metil-D-aspartato. Os objetivos clínicos consistem no alívio sintomático, não tendo qualquer ação na reversibilidade ou cura da demência. No entanto, as terapêuticas farmacológicas existentes apresentam uma eficácia muito reduzida.<sup>18</sup>

**Tabela 2 - Classes terapêuticas para a DA**

Classe	Fármaco	Fase da demência	Efeitos secundários
IAChE	Donepezilo	Inicial - moderada	- Náuseas;
	Rivastigmina	Inicial - moderada	- Vômitos;
	Galantamina	Inicial - moderada	- Diminuição de apetite;
Antagonista NMDA	Memantina	Moderada-avançada	- Diarreia;
			- Cefaleias.
			-Tonturas;
			- Cefaleias;
			- Obstipação;
			- Sonolência;
			- Hipertensão.

#### **Terapêutica Colinérgica – Inibidores da Acetilcolinesterase (IAChE)**

Estes foram os primeiros fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), para contemplar o plano terapêutico farmacológico da doença de Alzheimer. São inibidores da acetilcolinesterase, bloqueando a ação desta enzima, que é responsável pela degradação da acetilcolina, conduzindo a um aumento deste neurotransmissor na fenda sináptica e a um consequente aumento da neurotransmissão colinérgica. Estudos indicam que esta terapêutica atrasa a evolução da doença aproximadamente 9 a 12 meses.<sup>14</sup>

Em 1996 a FDA aprova o Donepezilo, um inibidor reversível altamente seletivo da AChE, levando a um aumento da biodisponibilidade do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica.

Quatro anos mais tarde, no ano de 2000, são aprovados dois novos fármacos, a Rivastigmina e a Galantamina. O primeiro é um inibidor do tipo carbamato, seletivo de AChE e da Butirilcolinesterase (BuChE), contribuindo para a neurotransmissão colinérgica através da formação de um complexo com a enzima-alvo, inativando-a e promovendo consequentemente a diminuição da degradação da acetilcolina libertada. Por sua vez, a Galantamina é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da AchE. Além disso, é um



modulador alostérico dos recetores colinérgicos nicotínicos, potenciando a ação intrínseca da acetilcolina nestes recetores.<sup>16</sup>

### **Antagonista do Recetor de N-metil-D-Aspartato**

Foi com o objetivo de evitar o processo de destruição celular, que em 2002 a EMA (Agência Europeia de Medicamentos) aprovou um fármaco antagonista do recetor do glutamato N-metil-D-Aspartato. A memantina é um antagonista não competitivo do recetor NMDA. Tem como objetivo a modulação dos níveis elevados de glutamato, de modo a prevenir a disfunção neuronal, através da inibição do influxo de iões  $Ca^{2+}$ , atenuando a sobreativação destes recetores.<sup>16,19</sup>

### **4. *Cannabis Sativa L.***

O uso e investigação da *Cannabis Sativa L.* remonta a tempos pré-históricos, sendo os registos mais antigos atribuídos a Xinjiang, antigo lugar Chinês. A planta era utilizada não só para fins religiosos e espirituais, mas também para efeitos curativos e medicinais. Anos mais tarde, no século XVI, chega à América do Sul e 60 anos depois foi introduzida na América do Norte. O seu conhecimento foi evoluindo, acompanhado pelo aumento na investigação botânica e química da *Cannabis sativa*.<sup>20</sup>

Atualmente é uma das plantas mais estudadas e que mais discussão provoca na comunidade científica, o que se deve essencialmente às suas propriedades alucinogénicas e de dependência, alterações comportamentais, compromisso da memória a curto prazo, sedação, descoordenação motora, euforia e ansiedade.<sup>6,20</sup>

A elucidação da estrutura química, estereoquímica, síntese, metabolismo e efeitos farmacológicos aconteceu nos anos 80 e 90, altura em que aumentou o seu consumo para fins terapêuticos em contexto de doenças incapacitantes, como por exemplo esclerose múltipla e SIDA. Anos mais tarde expandiu-se a aplicabilidade farmacológica da *C. Sativa* às doenças neurodegenerativas, dado que a planta demonstrou propriedades antioxidantes e neuroprotetoras em estudos pré-clínicos e clínicos.<sup>13,20</sup>

No dia 2 de dezembro de 2020 a ONU (Organização das Nações Unidas) reconheceu o uso da *cannabis* para fins medicinais. Esta decisão foi resultado de várias convenções entre os 53 estados da Comissão de estupefacientes.<sup>6,21,22</sup>

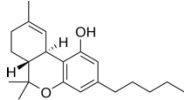
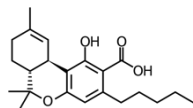
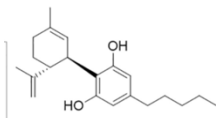
#### 4.1 Caracterização botânica e química

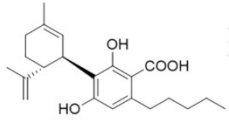
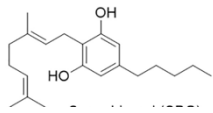
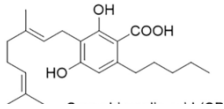
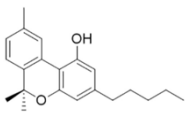
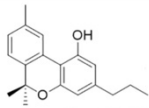
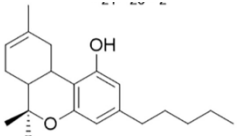
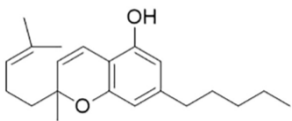
A *cannabis* é uma planta angiospérmica anual, pertencente à família *Cannabaceae*, e à ordem *Rosales*. Hoje em dia estão identificadas três espécies da planta, a *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* e *Cannabis ruderalis* <sup>6,20</sup>

A *cannabis* tem a capacidade de produzir compostos canabinóides, sendo que o principal composto ativo presente na *cannabis* é o 9-THC ( $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol), que exerce a sua ação sobre o recetor endocanabinoide CBI. Este composto foi isolado e caracterizado pela primeira vez pelos químicos *Mechoulam* e *Gaoni*. Até à data, não havia nenhuma explicação científica para as propriedades psicoativas da planta. Estes investigadores israelitas conseguiram demonstrar que as características da *cannabis* se devem à diferente concentração dos seus compostos.

Mais tarde, foram descobertos outros canabinóides, como o canabidiol, que está presente de forma natural na planta. Inicialmente, o termo canabinóide era utilizado para descrever as estruturas com 21 átomos de carbono e seus derivados, mas atualmente a sua definição evoluiu para uma forma mais ampla e inclusiva. Estas moléculas exercem a sua ação nos recetores canabinóides, que se encontram acoplados à proteína G na membrana celular. <sup>8,20,23</sup>

**Tabela 3** - Principais Canabinóides presentes na *Cannabis sativa* e suas funções. <sup>20,24</sup>

Canabinóides		
Nome/ Estrutura	Nº de compostos presentes na planta	Propriedades terapêuticas
$\Delta^9$ - Tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) 	23	Anti-inflamatória Analgésica Antiemética Psicoativa
Ácido tetraidrocanabinólico (THCA) 	(Sem dados no estudo)	Antibacteriana
Canabidiol (CBD) 	7	Anticonvulsivante Anti-inflamatória Antipsicótica Ansiolítica Antiespasmódica Analgésica

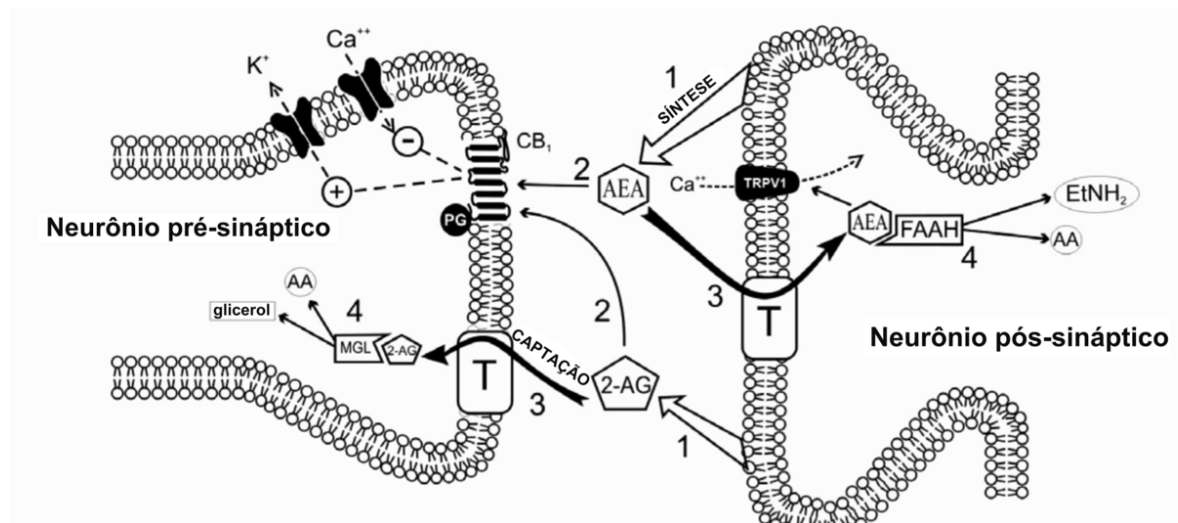
<p>Ácido Canabidiólico (CBDA)</p> 	(Sem dados no estudo)	<p>Anti-inflamatória Inibidor do crescimento das células cancerígenas</p>
<p>Canabigerol (CBG)</p> 	16	<p>Anti-inflamatória Antibiótica Analgésica Antifúngica</p>
<p>Ácido Canabigerólico (CBGA)</p> 	(Sem dados no estudo)	<p>Anti-inflamatória Analgésica Redução do crescimento de bactérias</p>
<p>Canabinol (CBN)</p> 	6	<p>Anti-inflamatória Sedativa Antibiótica Anticonvulsivante</p>
<p>Canabivarina (CBV)</p> 	(Sem dados no estudo)	<p>Anticonvulsivante</p>
<p><math>\Delta^8</math> - Tetrahydrocabinol (<math>\Delta^8</math> - THC)</p> 	5	<p>Analgésica</p>
<p>Canabicromeno (CBC)</p> 	9	<p>Antifúngica Antibiótica Analgésica Anti-inflamatória</p>

## 4.2 Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide tem a capacidade de controlar várias funções, entre as quais algumas responsáveis pelos processos patológicos associados ao envelhecimento, como é o caso do *stress* oxidativo, dos processos inflamatórios e disfunção mitocondrial.<sup>6,25-27</sup>

Os principais endocanabinóides (canabinóides endógenos derivados do ácido araquidónico, que se vão ligar ao recetores canabinóides) identificados são a anandamida e o 2-AG (2-araquidonilglicerol), cuja síntese ocorre através dos fosfolípidos da membrana dos neurónios pós-sinápticos. Dado que os endocanabinóides (EC) não são armazenados em vesículas, a sua libertação ocorre imediatamente depois da ativação do neurónio pós-sináptico, sendo libertados para a fenda sináptica e atuando nos neurónios pré-sinápticos. A sua ação termina quando são captados nos terminais pré-sinápticos e posteriormente metabolizados. As principais enzimas responsáveis pela hidrólise destes endocanabinóides são, respetivamente, a amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL).<sup>6,25-27</sup>

O sistema endocanabinóide é caracterizado pela presença de dois recetores acoplados à proteína G (GPCRs), designados por recetores canabinóides 1 e 2 (CB1R e CB2R), que se encontram distribuídos por várias células do organismo.<sup>6,25-27</sup>



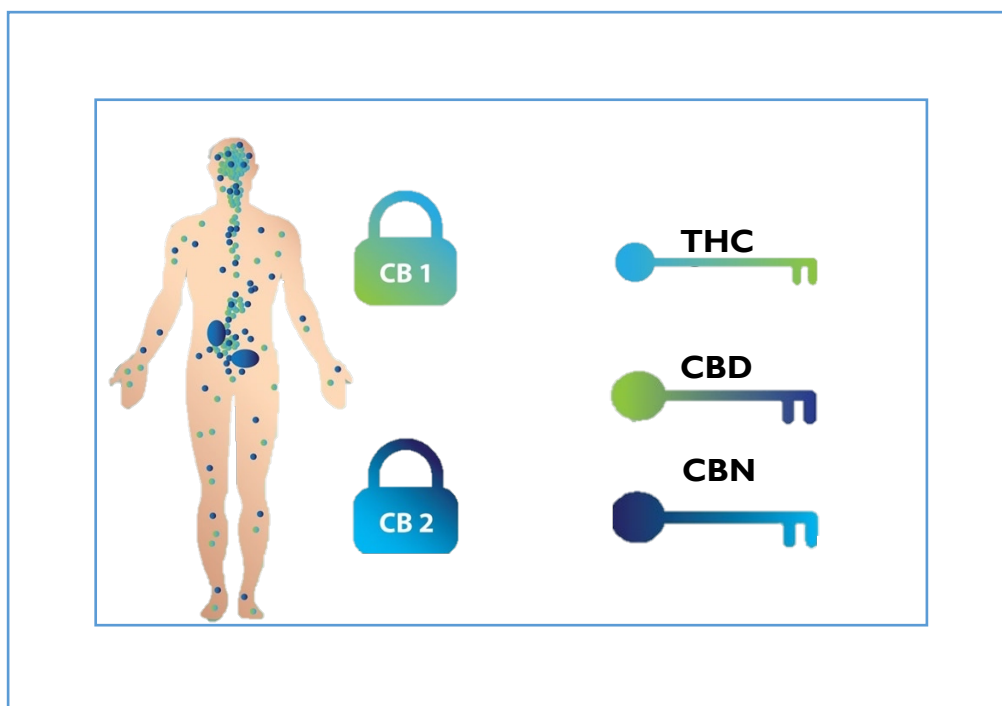
**Figura 5 - Ação dos endocanabinóides.** (1) Libertação de endocanabinóides na fenda sináptica, após o influxo de cálcio. (2) Ligação aos recetores CB1, promovendo a sua ativação, que tem como consequência a limitação da atividade neuronal. (3) Remoção dos endocanabinóides, anandamida (AEA) e 2-AG, da fenda sináptica para os neurónios pós- e pré-sinápticos, respetivamente. (4) A AEA acopla-se ao TRPV1 (recetor vaniloide I) e, uma vez no interior do neurónio, sofre hidrólise por ação da FAAH. A 2-AG é hidrolisada pela MGL (lipase de monoglicerídeos).<sup>28</sup>

### 4.3 Recetores Canabinóides

A transmissão por endocanabinóides controla uma variedade de condições fisiológicas, como a plasticidade e desenvolvimento neuronal, modulação imunitária, apoptose celular, capacidade de perceção e funções cardiovasculares e reprodutivas.<sup>6</sup>

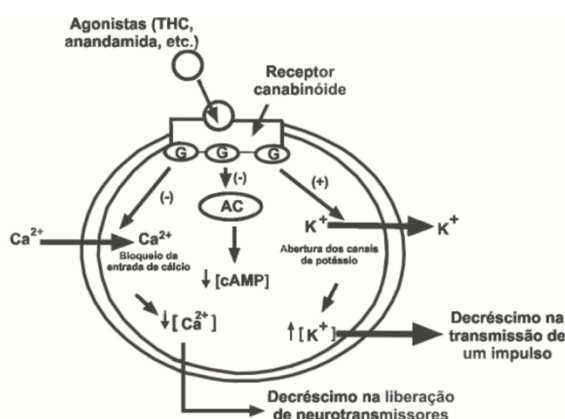
O recetor CB1 apresenta várias formas, uma das quais predominante a nível cerebral, no sistema músculo-esquelético e tecidos periféricos, enquanto que as outras duas formas se encontram principalmente nas células do fígado e nos ilhéus pancreáticos. Consoante a sua área de localização no cérebro, são controladas diversas funções. Os recetores presentes no córtex cerebral regulam a cognição no hipocampo, sendo responsáveis pela manutenção da memória, controlo e perceção da dor e fome. Através da modulação da resposta inibitória e excitatória, no cerebelo são controlados os movimentos do corpo. O recetor CB1 é também responsável pelos efeitos psicoativos da *Cannabis sativa*.<sup>23,25</sup>

O recetor CB2 apresenta somente 44% de similaridade com o CB1 e encontra-se principalmente nos testículos, nas zonas inferiores do cérebro, nomeadamente as zonas de recompensa, nos tecidos/órgãos do sistema imunitário, como é o caso do baço, amígdala, timo e tecidos linfóides. Pode também ocorrer a sua expressão nas células dendríticas e nos leucócitos, tais como células B, células NK, linfócitos CD8+, linfócitos CD4+ e neutrófilos, pois segundo estudos recentes, os recetores CB2 medeiam a migração das células inflamatórias e imunitárias. Em condições normais, ou seja, num indivíduo saudável, a expressão dos recetores CB2 nas células microgliais não é perceptível. O mesmo já não acontece num doente de Alzheimer, pois as células microgliais são ativadas e ocorre um aumento significativo de recetores CB2 a este nível.<sup>6,18,25</sup>



**Figura 6** - Sistema endocanabinóide e respetivos recetores CB1 e CB2. Os compostos THC, CBD e CBN são a chave para estes recetores, cuja localização predominante, se encontra representada pela cor respetiva.<sup>29</sup>

A Figura 7 representa esquematicamente a via de sinalização ativada por um agonista após interação com o recetor Canabinóide, que se encontra na superfície das células, acoplado a proteínas G e à enzima adenilato ciclase (AC). Num primeiro passo, os agonistas (THC, CBD, CBN, anandamida, etc.) vão interagir com os recetores canabinóides, resultando na inibição da AC e no bloqueio de canais de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e abertura dos canais de potássio ( $\text{K}^+$ ). A abertura dos canais de potássio promove a diminuição da transmissão de sinais / impulso nervoso e o fecho dos canais de cálcio resulta na diminuição de libertação de neurotransmissores.<sup>23</sup>



**Figura 7** - Ação dos agonistas sobre os recetores canabinóides.<sup>23</sup>

Como já referido anteriormente, existe semelhança entre CB1R e CB2R, o que leva a que os agonistas conhecidos tenham uma afinidade semelhante para ambos. O objetivo da ciência é conseguir uma afinidade específica para cada um dos recetores. Uma das descobertas recentes concluiu que o CBD e o CBG não têm quaisquer efeitos sobre os recetores CB1 cerebrais e, por esta razão, não são considerados compostos psicotrópicos.<sup>6,23</sup>

#### 4.4 Tratamentos aprovados pelo INFARMED I.P.

O interesse crescente pela *cannabis* obrigou os países a regulamentarem o cultivo da planta, bem como o fabrico e a comercialização de produtos medicinais à base de *cannabis*. O quadro regulamentar básico é fornecido pela ONU e a legislação aplicada a cada produto destinado a comercialização é da responsabilidade da EU (União Europeia). A regulamentação de produtos que contenham *cannabis* ou qualquer composto da planta é deixada ao abrigo da legislação de cada país, o que origina desigualdades a nível de medicamentos aprovados e do acesso aos mesmos, fruto das diferenças históricas e culturais de cada estado membro da UE.<sup>21</sup>

A 18 de julho de 2018 foi aprovada a Lei n.º33/2018, que estabelece a utilização da planta *cannabis* para fins medicinais, através da sua manipulação em medicamentos e preparações à

base de plantas, assim como a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia. Mais tarde, a 15 de janeiro de 2019, procedida à sua regulamentação.<sup>22</sup>

O INFARMED I.P. apresenta uma lista de indicações terapêuticas, para as quais a utilização da *cannabis* está aprovada:

1. Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
2. Náuseas, vômitos (resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
3. Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
4. Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou após herpes zóster);
5. Síndrome de Gilles de la Tourette;
6. Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
7. Glaucoma resistente à terapêutica.

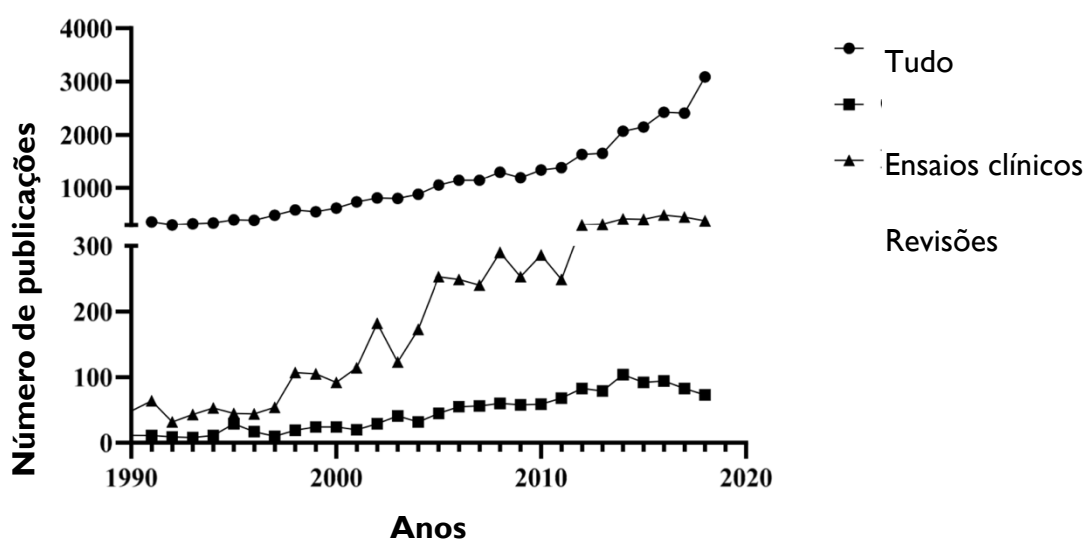
Atualmente são comercializados a nível nacional medicamentos à base de *cannabis* ou que contêm na sua composição algum composto canabinóide, como é o exemplo do **Sativex**<sup>®</sup>, uma solução para pulverização bucal, cujas substâncias ativas são Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD). Da **Tilray Flor Seca THC 18**, substância de origem vegetal para inalação por vaporização, com 18% de THC e <1% de CBD.<sup>30,31</sup>

## 5. *Cannabis* e a Doença de Alzheimer

Uma vez que a *Cannabis sativa* contém na sua constituição componentes com propriedades terapêuticas, começou a ser utilizada em doenças com carácter inflamatório, como é o caso das doenças neurodegenerativas, mais concretamente a Doença de Alzheimer. Além do  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, composto canabinóide e principal psicoativo da *cannabis*, está também presente o Canabidiol, segundo principal fitocannabinóide, ao qual não são atribuídas características psicoativas. Aos compostos da *cannabis* são reconhecidas propriedades anti-inflamatórias, com estudos *in vivo* e *in vitro*, e antioxidantes.<sup>32,33</sup>

## 5.1 Estudos realizados

A *Cannabis sativa* é utilizada há vários anos para fins medicinais, mas o interesse nas suas propriedades terapêuticas e possíveis aplicações tem despertado a curiosidade dos cientistas. O mesmo pode ser comprovado pela Figura 8, onde se mostram números relativos a ensaios clínicos, revisões e publicações ao longo de anos. Até ao momento, a maior percentagem dos estudos realizados com CBD na doença de Alzheimer, encontra-se na fase pré-clínica.<sup>34</sup>



**Figura 8** - Resumo das publicações na base de pesquisa PubMed, cujo tema é *Cannabis sativa*.

A influência da *cannabis* na Doença de Alzheimer ainda não está totalmente documentada. Estudos recentes mostram que a interação de agonistas seletivos dos recetores canabinóides pode reduzir o défice cognitivo e as alterações cerebrais associadas à formação de placas A $\beta$ .<sup>35</sup>

Até ao momento é descrita e comprovada em estudos as suas ações anti-inflamatórias, antioxidante e neuroprotetora. Relativamente aos efeitos anti-inflamatórios, estes foram confirmados *in vivo* com modelos animais de Alzheimer, os quais foram injetados com A $\beta$ 42 ao nível do hipocampo. O tratamento consistiu numa administração diária, durante 7 dias, com injeções intraperitoneais de 2,5/10 mg/kg de CBD. O estudo revelou que o CBD foi capaz de inibir a proteína fibrilar ácida da glia (GFAP), que se encontra maioritariamente expressa em vários tipos de células do sistema nervoso central, nomeadamente os astrócitos, sendo por essa razão considerada um marcador dos astrócitos ativados. Além disso, foi demonstrado que o CBD consegue reduzir a expressão da proteína iNOS e da interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), cuja libertação ocorre numa situação de ativação da microglia, induzida pela formação de placas A $\beta$ . A expressão destes marcadores é reconhecida como uma lesão cerebral, visto que o radical livre de oxigénio (NO) tem uma grande influência nos processos de neuroinflamação



e neurodegeneração, nomeadamente no aumento da hiperfosforilação da tau. A IL-1 $\beta$ , por sua vez, está envolvida no processo de neurodegeneração, ativação dos astrócitos e na elevada produção de NO.<sup>36</sup>

Como exemplo, dos resultados positivos da influência do CBD num doente com demência, encontra-se ilustrado de seguida um caso real de um senhor Israelita, após 7 dias de tratamento.

#### **Caso real:**

Um senhor de 81 anos, Israelita, diagnosticado com demência, mais concretamente a Doença de Alzheimer, demonstrava sonolência constante, acompanhada pela dificuldade de manter os olhos abertos, incapacidade de falar e manter contacto visual. Foi submetido ao tratamento com CBD, 3 gotas de óleo diárias, durante 7 dias. Após este período, a dose foi aumentada para 4 gotas diárias. Alguns dias após o início do tratamento, o doente demonstrou melhorias a nível da atenção e do estado de alerta. Um mês depois, manteve-se mais alerta e responsivo, continuou a dizer algumas palavras, o seu contacto visual melhorou e a espasticidade diminuiu, não havendo relatos de efeitos secundários, durante o tempo do tratamento.<sup>34</sup>

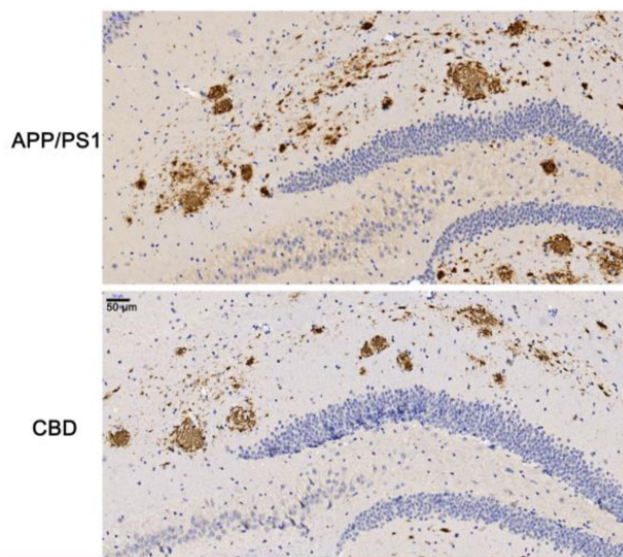
Segundo estes resultados, o CBD é capaz de reduzir a expressão de iNOS e a libertação de NO, desempenhando um papel importante na redução da hiperfosforilação da tau. É ainda possível concluir o seu papel face à gliose reativa, evento caracterizado pela ativação de astrócitos reativos. Nesta situação, o CBD atua como agonista inverso dos recetores CB2 e, deste modo, observou-se uma diminuição da gliose reativa, diminuição esta também consequência da redução da expressão de iNOS e GFAP, que são elementos chave da gliose. Através destes resultados comprova-se a atividade anti-inflamatória do CBD. Foi também provado em estudos *in vivo* que o CBD promove o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, atenuando a toxicidade promovida pela acumulação de proteínas amilóides e invertendo os défices cognitivos.<sup>33,36</sup>

#### **5.1.1 Estudo da influência do Canabidiol na resposta imunitária do hipocampo e na autofagia de ratos com APP/PS1 Alzheimer**

O estudo contou com ratos APP/PS1 (ratos transgénicos que expressam a proteína precursora amiloide e uma presenilina humana mutante) com 6 meses de idade, mantidos em condições normais de luminosidade e temperatura. Foram posteriormente divididos em dois grupos, o grupo APP/PS1 (n=6) e o grupo CBD (n=6). O segundo grupo recebeu uma dose diária de 5 mg/Kg, durante um período de 30 dias. Aos restantes ratos foi dado um volume

igual, mas de solvente, funcionando como grupo controlo. As sequências de RNA do hipocampo foram analisadas sistematicamente, após cada injeção intraperitoneal de CBD.<sup>35</sup>

De acordo com as análises biológicas, a deposição de placas A $\beta$  no hipocampo foi consideravelmente inferior no grupo sujeito a uma dose diária de CBD, em comparação com o grupo APP/PS1, como é possível comprovar na Figura 9.<sup>35</sup>



**Figura 9** - Deposição de placas A $\beta$  no grupo APP/PS1 e no grupo administrado com CBD.<sup>35</sup>

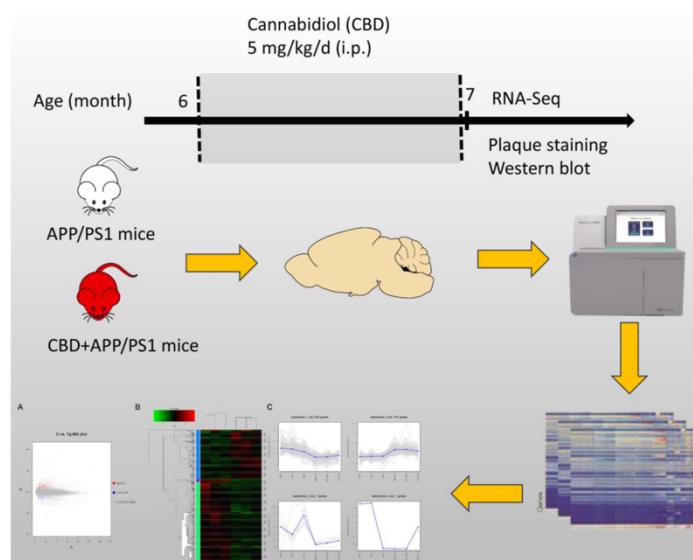
A nível da resposta imunitária, houve uma melhoria no grupo dos ratos injetados com CBD, uma vez que a autofagia dos neurónios do hipocampo, após o tratamento com CBD foi significativamente melhorada. Estes resultados, podem ser explicados pelo facto de uma grande parte dos recetores CB2 se encontrarem expressos no sistema imunitário, como por exemplo nas células da glia. O CBD, sendo um agonista destes recetores, promove uma diminuição da neuroinflamação e do *stress* oxidativo.<sup>35</sup>

A principal questão levantada com este estudo foi qual seria o mecanismo envolvido nos resultados obtidos. Os efeitos farmacológicos indicam que os compostos canabinóides exercem a sua função no sistema endocanabinóide, sendo que os recetores CB1 se encontram predominantemente no córtex frontal, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, gânglios basais, medula espinal e sistema nervoso periférico. Por sua vez, os recetores CB2 encontram-se no sangue periférico; no entanto, em situações de patologia, os seus valores encontram-se aumentados a nível cerebral.<sup>35</sup>

Os ratos injetados com CBD apresentaram valores de autofagia significativamente aumentados. Numa situação fisiológica normal, a autofagia promove a degradação da APP e da A $\beta$ . Esta descoberta é relevante, na medida em que a progressão da doença de Alzheimer resulta na diminuição da autofagia, que conseqüentemente promove uma deficiente

metabolização da proteína A $\beta$  e a formação de emaranhados da proteína tau. No entanto, sendo a idade dos ratos (3 e 6 meses) uma das objeções deste estudo, os resultados são transpostos sob especulação para a idade mais representativa do aparecimento da demência.<sup>35</sup>

Este estudo demonstra que o CBD desempenhou um papel crucial na melhoria da resposta imunitária, com resultante diminuição da neuroinflamação, assim como a regulação do processo de autofagia. A Figura 10 representa de um modo esquemático, este estudo realizado em ratos APP/PS1.<sup>35</sup>



**Figura 10** - Esquema resumo do estudo.<sup>35</sup>

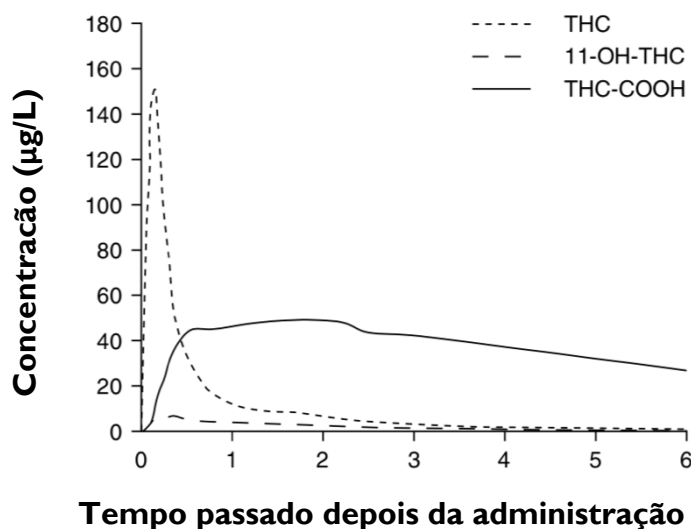
## 5.2 Farmacocinética

### 5.2.1 Absorção

A velocidade de absorção, assim como a biodisponibilidade dos componentes CBD e THC, está diretamente relacionada com a via de administração, sendo que a inalação é a via através da qual se atingem valores mais elevados na concentração plasmática (3-10 minutos após a administração). Após inalação, a biodisponibilidade varia entre 10% e 35%, dependendo das características inalatórias (volume da inalação, tempo de retenção da respiração) e do tamanho da partícula inalada.<sup>37</sup>

A via inalatória apresenta vantagens em relação à via oral, uma vez que o pico de concentração plasmático máximo na segunda é atingido entre os 60-120 minutos, cerca de 20 vezes mais lento que a via inalatória. Não obstante, a inalação evita o efeito de primeira passagem associado à administração oral. Todavia, várias vias de administração têm sido alvo de estudo para possíveis terapêuticas, nomeadamente as vias retal, dérmica, sublingual e oftálmica.<sup>37</sup>

A Figura 11 mostra um pico na concentração plasmática do composto THC, poucos minutos depois da administração por inalação. Do mesmo modo, verifica-se depois um decréscimo deste pico, à medida que a dose inicial de THC é metabolizada para a forma THC-COOH.<sup>37</sup>



**Figura 11** - Concentração plasmática média de  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, 11-hidroxi-  $\Delta^9$ -THC (11-OH- $\Delta^9$ -THC) e 11-nor-9-carboxi-  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -THC-COOH) de 6 pessoas após fumar um cigarro de *cannabis* que continha 34 mg de THC.<sup>37</sup>

### 5.2.2 Distribuição

Ao nível da distribuição, os canabinóides apenas dependem das suas características físico-químicas (tamanho, solubilidade, ligações moleculares, pH), sem estarem condicionados pelos processos de transporte específicos.<sup>37</sup>

Sensivelmente 90% do THC presente na corrente sanguínea encontra-se distribuído no plasma, enquanto que os restantes 10% nos eritrócitos. Da percentagem que está disponível na corrente plasmática, 95-99% está ligado a proteínas plasmáticas, nomeadamente a lipoproteínas, e uma menor percentagem encontra-se ligada à albumina.<sup>37</sup>

O composto THC e os seus derivados apresentam uma boa distribuição pelos órgãos vascularizados, como é o caso do cérebro, pulmão, fígado e coração. Apenas 1% do THC administrado por via intravenosa é encontrado no cérebro, num episódio psicótico. Este facto pode ser explicado pela alta taxa de perfusão do cérebro, que consegue rapidamente efetuar trocas para o interior e vice-versa. Contudo, o metabolito 11-hidroxi- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) apresenta uma penetração na barreira hematoencefálica (BHE) mais rápida e

eficaz do que a do composto que lhe deu origem. Assim sendo, é expectável que apresente uma contribuição significativa na ação central.<sup>37</sup>

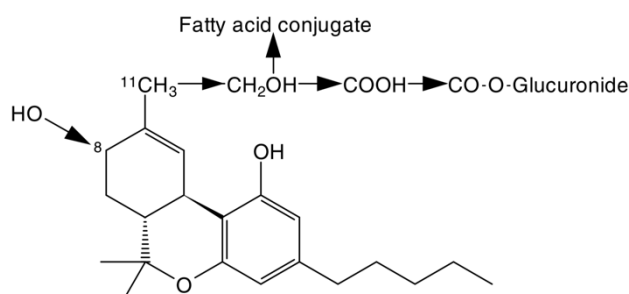
### 5.2.3 Metabolização

O metabolismo do THC ocorre maioritariamente no fígado, com a intervenção de CYP450 (Citocromo P450), CYP2C9 (Citocromo P450 2C9), CYP2C19 (Citocromo P450 2C19) e CYP3A4 (Citocromo P450 3A4).<sup>37</sup>

O THC é metabolizado em 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) e 11-carboxi-THC (11-COOH-THC), que sofre glucuronidação e é posteriormente excretado nas fezes e na urina. O metabolismo dos compostos canabinóides também pode ocorrer nos tecidos extra-hepáticos, mais concretamente nos tecidos que expressem o CYP450, como é o caso do intestino delgado e do cérebro.<sup>37</sup>

O CBD também sofre metabolização hepática, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4. A excreção dos compostos resultantes ocorre por via fecal, com uma reduzida percentagem por via urinária.

As taxas metabólicas podem diferir de espécie para espécie e tal está relacionado com os diferentes perfis de isoenzimas CYPs, o que dificulta a extrapolação dos resultados farmacológicos e toxicológicos.<sup>37,38</sup>

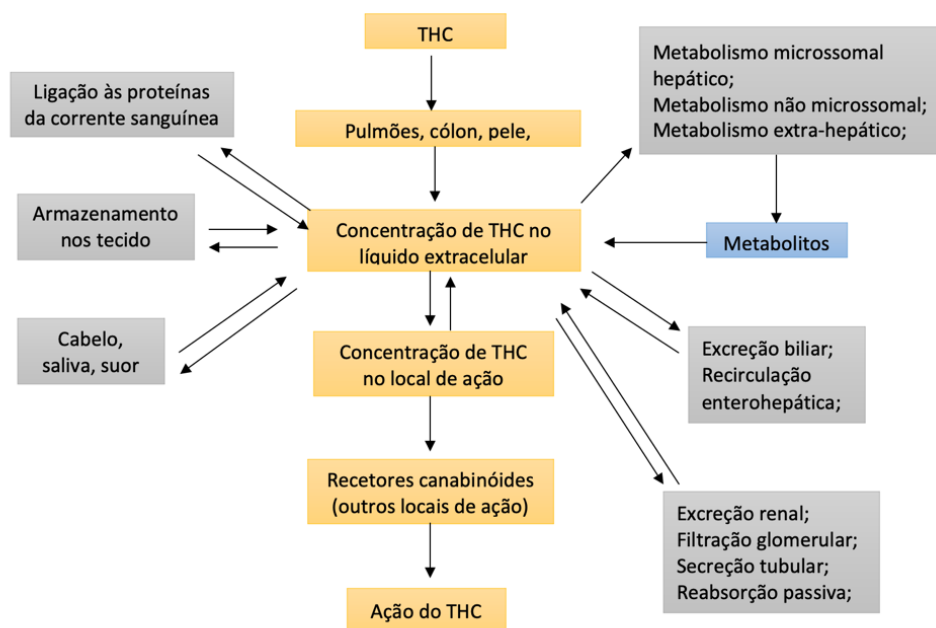


**Figura 12** - Principais vias de metabolização do  $\Delta^9$ -THC. <sup>37</sup>

### 5.2.4 Eliminação

Aproximadamente, 6 horas após a administração intravenosa, é alcançado o equilíbrio entre o plasma e os tecidos. A partir desse momento, a concentração plasmática diminui a uma velocidade cada vez menor, devido à passagem de THC do tecido adiposo novamente para o sangue.<sup>37</sup>

A *clearance* renal apresenta um decréscimo máximo de 1,2L/h num período de 100 minutos, para 0,06L/h após 4 dias de consumo. Esta diminuição é explicada pelo facto de o canabinóide THC ser bastante lipofílico, resultando numa elevada reabsorção tubular.<sup>37,38</sup>



**Figura 13** - Resumo das propriedades farmacocinéticas do  $\Delta 9$ -THC.<sup>37</sup>

### 5.3 Interações farmacológicas

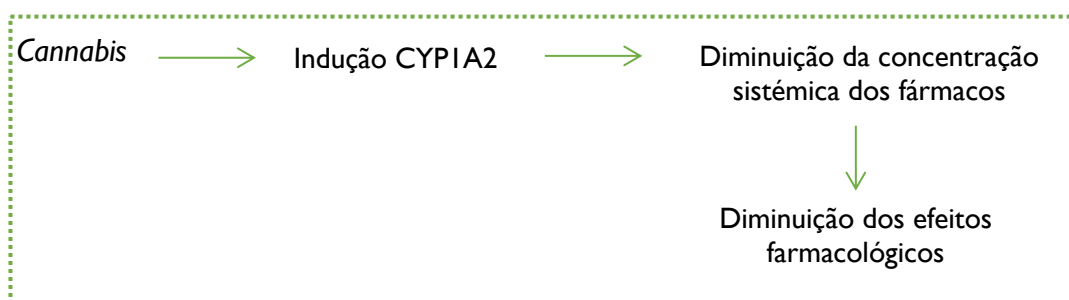
As interações farmacológicas são descritas pela alteração do efeito de um fármaco devido à ação de outro fármaco, alimento, planta, produto químico ou bebida. O efeito expectável do mesmo pode ser aumentado, diminuído ou inibido por completo, com possível surgimento de efeitos associados à alteração do efeito terapêutico. As interações farmacológicas podem ser influenciadas por diversos fatores, como o estadió da doença, as condições fisiológicas do doente, assim como a natureza dos compostos implicados.<sup>34</sup>

Assim sendo, as alterações podem ocorrer a nível farmacocinético ou farmacodinâmico. Através das interações farmacodinâmicas podem resultar ações sinérgicas ou antagónicas no mesmo alvo do fármaco. Por sua vez, as interações farmacocinéticas dizem respeito a alterações a nível da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A maioria das interações relatadas são referentes a alterações farmacocinéticas, mais concretamente no metabolismo do fármaco à base de *cannabis*, através do citocromo P450.<sup>34,39</sup>

Ainda há falta de informação relativamente às interações medicamento-planta e quais as doses que podem provocar efeitos adversos. Contudo, já existem alguns estudos sobre quais as principais vias de metabolização afetadas.

O citocromo **CYP1A2** é responsável pela metabolização, a nível hepático, de cerca de 15% dos fármacos utilizados na prática clínica, entre os quais se encontram a Teofilina,

Clozapina, Imipramina, Naproxeno e Tioclopidina. O CYP1A2 pode ser facilmente induzido ou inibido, tendo a *cannabis* a capacidade de promover a sua indução e aumento da metabolização dos fármacos e consequente diminuição da sua concentração sistémica. Visto que os fármacos mencionados como substrato do citocromo são frequentemente utilizados pela população alvo de estudo, doentes com Alzheimer, é necessário ter em atenção a coadministração destes medicamentos-planta.<sup>37,39,40</sup>



Há estudos que reportam episódios de mania, um distúrbio mental por vezes associado a transtorno de bipolaridade, em doentes que associam *cannabis* e Fluoxetina. Em outros casos, são relatadas situações de delírio e hipomania, pela coadministração da planta com Dissulfiran.<sup>37</sup>

Por sua vez, CBD, THC e CBN, constituintes da *cannabis*, inibem o transporte de fármacos pela Glicoproteína-P, podendo influenciar a absorção e distribuição dos fármacos administrados simultaneamente, como por exemplo os NOACs (Novos Anticoagulantes Orais), alguns anti-hipertensivos, antimicrobianos, imunossuppressores, antineoplásicos, antiplaquetários, protetores gástricos e antiarrítmicos, as principais classes afetadas.<sup>34,41</sup>

A coadministração de Rifampicina, indutor da **CYP3A4**, com o composto CBD reduz significativamente a concentração plasmática dos fármacos. No caso dos fármacos que são metabolizados pela CYP2C19, verifica-se um aumento na concentração plasmática, uma vez que o CBD inibe este citocromo, como é o exemplo do Clobazam, que é convertido pela CYP3A4 no seu metabolito ativo (N-desmetilclobazam) e subseqüentemente convertido pela **CYP2C19** no seu metabolito inativo. Como este último citocromo vai ser inibido, verifica-se um aumento até oito vezes da concentração plasmática de Clobazam.<sup>39,41</sup>

## 5.4 Efeitos adversos

Um efeito adverso é uma resposta prejudicial ou qualquer manifestação não desejável e não intencional, provocada por um medicamento, vacina, suplemento alimentar ou dispositivo médico.

Os efeitos adversos associados à *Cannabis sativa* podem variar consoante o uso e administração da planta. Podem ser divididos em duas classes: os efeitos provocados pelo hábito de fumar a planta e os provocados pelos compostos isolados, apesar de o ato de fumar a planta não ser considerado uma administração medicamente aceite.<sup>23</sup>

- Fumo da *Cannabis sativa*

O fumo da *cannabis* é constituído por algumas substâncias químicas nocivas e cancerígenas, semelhantes às presentes no fumo do tabaco. Por esta razão, seria de esperar que os efeitos secundários provocados por este hábito também fossem semelhantes, como por exemplo, a bronquite crónica, DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica), cancro do pulmão e uma maior propensão ao aparecimento e desenvolvimento de pneumonias.<sup>42</sup>

Foram realizados estudos no sentido de provar quais as influências do teor do fumo da *cannabis* nos consumidores. Para isso, comparou-se com fumadores de tabaco, fumadores de tabaco e *cannabis* e não fumadores. Chegou-se à conclusão que não existe nenhuma relação significativa entre o consumo de *cannabis* e a diminuição significativa do fluxo de ar. Ao contrário do grupo teste com fumadores de tabaco, que demonstraram uma redução acentuada no fluxo de ar e o desenvolvimento de DPOC. Esta diferença de resultados entre os dois grupos, uma vez que o teor do fumo é similar, pode ser justificada pelo facto do THC, principal composto da *cannabis*, ter uma atividade broncodilatadora, em contraste com o efeito broncoconstritor provocado pelo tabaco. O THC apresenta ainda atividade anti-inflamatória e diminui a atividade dos macrófagos alveolares, neutralizando os efeitos pró-inflamatórios, e consequentemente inibe a cascata inflamatória responsável pelo surgimento da DPOC. No entanto, foi verificada uma associação entre o fumo de *cannabis* e o desenvolvimento de bronquite crónica.<sup>42</sup>

- Compostos da *Cannabis sativa* isolados

Relativamente à utilização dos compostos da planta isolados, os resultados obtidos são fruto de vários estudos executados com o fim de elucidar a comunidade científica das reações adversas e toxicidade associada à *cannabis*, assim como a sua influência nas comorbilidades que o doente possa apresentar. Com o objetivo de aproximar esta análise à realidade de um doente de Alzheimer, apenas foram considerados os dados que permitam tirar conclusões nesse sentido.<sup>5</sup>



Uma vez que se trata de população idosa e o seu metabolismo é mais lento, a sensibilidade aos resultados farmacológicos pode ser aumentada e tal variável deve ser tida em conta na análise dos resultados do estudo.

**Tabela 4 - Efeitos adversos provocados por CBD em estudos pré-clínicos.** <sup>5</sup>

<b>Espécie</b>	<b>Dose de CBD</b>	<b>Administração</b>	<b>Efeitos adversos registados</b>
<b>Efeitos agudos</b>			
<b><u>Macaco Reshus</u></b>	150, 200, 225, 250, ou 300 mg/kg/dia (9 dias)	Intravenosa	Tremores, inibição do sistema nervoso central, convulsões, insuficiência cardíaca em doses mais elevadas, aumento do peso do fígado.
<b><u>Rato</u></b>	10 mg/kg	Intraperitoneal	Diminuição do metabolismo da testosterona, alteração dos valores de CYP.
<b><u>Rato</u></b>	10 mg + 10 mg THC (5 min vaporização)	Inalação	Sem inibição do metabolismo de THC.
<b><u>Porco</u></b>	10, 25, ou 50 mg/kg	Intravenosa	Hipotensão, Paragem cardíaca
<b>Efeitos Crónicos</b>			
<b><u>Rato</u></b>	10 mg/kg (14 dias)	Intraperitoneal	Efeito ansiogénico, diminuição da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), diminuição da expressão de proteínas, no caso de ser tratado com ansiolíticos ocorre um aumento da expressão de proteínas.
<b><u>Rato</u></b>	30 mg/kg (15 dias)	Intraperitoneal	Diminuição da proliferação celular e neurogénese.

- **Efeitos Hepáticos**

Os principais efeitos observados a nível hepático passam pelo aumento de peso do órgão em 13-56% do seu peso inicial. No entanto, não foram observadas alterações morfológicas. Há também um aumento das aminotransferases, nomeadamente de ALT (Alanina Aminotransferase) e AST (Aspartato Aminotransferase), assumindo valores três vezes superiores ao normal, em 10% dos doentes testados. Este aumento das transaminases pode originar lesões hepáticas.<sup>5</sup>

- **Efeitos Gastrointestinais**

Os principais efeitos registados a este nível são diminuição de apetite, náuseas, diarreia, vómitos e dores abdominais.<sup>5</sup>

- **Efeitos Cardiovasculares**

A toma de *cannabis* deve ser feita com ponderação em doentes de foro cardiovascular, pois há um aumento da frequência cardíaca e pode influenciar a pressão arterial. Em doentes com registos prévios de angina de peito, pode ser verificado um aumento do esforço do miocárdio provocado pela taquicardia, e deste modo evoluir para precordialgia.<sup>43</sup>

- **Efeitos Respiratórios**

A nível respiratório os resultados são antagónicos, havendo estudos que demonstram um aumento da probabilidade de desenvolver bronquite crónica e cancro do pulmão, em caso de uso crónico. No entanto, há outros estudos que não demonstram qualquer relação entre o consumo da planta e a alteração histopatológica do epitélio brônquico. Esta divergência de efeitos pode ser explicada pelo facto de o uso crónico estar associado ao consumo da planta através da combustão e ao facto do principal constituinte da *cannabis*, THC, ter propriedades broncodilatadoras. Deste modo, os efeitos adversos do consumo da planta vão depender da história clínica do doente. Quando a administração é feita por vaporização já não é expectável que se verifique o desenvolvimento de patologias respiratórias, uma vez que não estão presentes os riscos associados ao fumo.<sup>26</sup>

- **Efeitos Endócrinos**

Pode ser verificada a diminuição da testosterona, com conseqüente diminuição da libido masculina, diminuição do número de espermatozoides, da hormona luteinizante e prolactina. Pode ainda apresentar efeitos a nível gestacional, mas que não são relevantes para a população alvo de estudo, uma vez que são doentes fora da idade gestacional.<sup>26</sup>

A administração contínua não deve ser interrompida drasticamente, pois pode levar o doente a ter períodos de abstinência, devido à redução da transmissão dopaminérgica. Sabe-se que quanto maior o período de administração, maior a probabilidade de desenvolver **síndrome de dependência**. No entanto ainda não é conhecida a relação entre a quantidade de THC e a capacidade de ser geradora ou precursora de dependência. Por sua vez, os episódios de abstinência são caracterizados por irritabilidade, insónia, agitação, vómitos, sudorese, tremores, vómitos e dor abdominal.<sup>26,43</sup>

## 6. Perspetivas Futuras

Sendo a doença de Alzheimer uma doença neurodegenerativa cuja incidência aumenta ano após ano, a busca por uma cura urge. Tal ainda não aconteceu, e apenas se encontram disponíveis no mercado soluções de controlo dos sintomas. A comunidade científica deposita as suas esperanças nos benefícios terapêuticos dos compostos canabinóides, mais concretamente nas combinações CBD-THC, ou mesmo o composto CBD isolado.

A Tilray é uma das farmacêuticas pioneiras a nível mundial na investigação, produção e distribuição de preparações à base de *cannabis* Medicinal. Em Fevereiro deste ano, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, concedeu à Tilray a autorização de colocação no mercado, da primeira substância à base de plantas de *cannabis* para fins medicinais, em Portugal. Foi a primeira vez que foi disponibilizado um *dossier* completo de qualidade para conceder a autorização de comercialização. A exigência do mercado farmacêutico e dos doentes é cada vez maior, e neste sentido, o objetivo é disponibilizar produtos cada vez mais seguros e de qualidade.<sup>30</sup>

O Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (CNC), juntamente com o Instituto Cajal - Centro para a Investigação Biomédica em Doenças Neurodegenerativas de Espanha, lideraram um estudo sobre a influência da *cannabis* da Doença de Alzheimer em ratos. Mais concretamente, qual o potencial efeito do THC como glucorregulador no cérebro, na ativação dos recetores CB2 em modelos, cuja DA ainda se encontra numa fase inicial. Este estudo foi realizado *in vivo* e *in vitro*, e demonstrou que o recetor CB2 tem uma função glucorreguladora no cérebro, que sofre influência negativa na presença de A $\beta$ . Uma vez que a formação de placas senis A $\beta$  é característico das fases iniciais da DA, será de extrema relevância perceber de que modo a glucorregulação mediada pelos recetores CB2, pode ser uma potencial via terapêutica. Dessa forma, é destacada a importância dos agonistas dos recetores CB2, como é o caso dos compostos canabinóides. Tal como foi referido pelo investigador Attila Kófalvi: "No futuro, esta descoberta poderá abrir caminho para uma terapia da doença de Alzheimer".<sup>44</sup>

Há necessidade de mais pesquisa em busca de uma melhor compreensão da influência dos compostos canabinóides na DA. No entanto, a procura por novos tratamentos recorrendo à planta da *cannabis* tem aumentando consideravelmente nos últimos anos e, como se pode verificar nos exemplos supramencionados, Portugal tem participado ativamente na procura de

um envelhecimento mais saudável, no que diz respeito às doenças neurodegenerativas. As muitas questões ainda pendentes só poderão ser respondidas com os estudos e ensaios clínicos que serão desenvolvidos futuramente.

## **7. Conclusão**

A DA é uma doença neurodegenerativa debilitante e, como tal, requer máxima atenção por parte da comunidade científica na procura de uma possível cura. Ainda não está disponível nenhum tratamento eficaz, que bloqueie o avanço da doença e promova o seu retrocesso. Foram aqui discutidos alguns dos estudos desenvolvidos, com os resultados mais pertinentes, e que servem de base à hipótese dos benefícios terapêuticos que o composto CBD e a combinação CBD-THC apresentam na Doença de Alzheimer.

A *Cannabis sativa L.* é uma alternativa natural às terapêuticas já existentes que, devido a razões e pressões sociais, só mais recentemente têm merecido a devida atenção. Até ao momento, foram demonstrados resultados excelentes a nível do controlo de sintomas, uma vez que contribui para a redução da acumulação de placas A $\beta$ , responsáveis pelo desenvolvimento da DA.

No entanto, a maioria dos estudos realizados até então não são representativos da população demente, dado que são utilizados ratos com idades jovens (3-6 meses) do tratamento com CBD. É ainda essencial a avaliação da segurança numa possível terapêutica crónica.

## Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007. - **Lista das situações de automedicação**. *D. da Repub.* 10–12 (2007).
2. Ministério da Saúde. - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. *Diário da República Iª Série*, 4763–4765 (2005).
3. Oliveira e Sousa, N. - **FHC - Resumo anual**. *R&C 2020 FHC Farm.* (2020).
4. Campbell, V. A. & Gowran, A. - **Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids** *Br. J. Pharmacol.* **152**, 655–662 (2007).
5. Huestis, M. A. *et al.* - **Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity**. *Curr. Neuropharmacol.* **17**, 974–989 (2019).
6. Handbook of *Cannabis* and Related Pathologies\_ Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment ( PDFDrive ).pdf.
7. Russo, E. B. - **Cannabis therapeutics and the future of neurology**. *Front. Integr. Neurosci.* **12**, 1–11 (2018).
8. Iversen, L. L. - **The Science of Marijuana**. (Oxford University Press, Inc., 2000).
9. **Alzheimer's disease facts and figures**. - *Alzheimer's Dement.* **15**, 321–387 (2019).
10. Gabriel Reis de Melo Silva *et al.* - **Study of the physiopathology of Alzheimer's and its alternative treatments with stem cells and cannabis** *Enfermería. Res. Soc. Dev.* v. 9, n. 11 **9**, 1–20 (2020).
11. Santos, F., Alexandra, C. & Silveira, B. - **The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs**. 84–93 (2016).
12. Sheppard, O. & Coleman, M. - **Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis**. *Alzheimer's Dis. Drug Discov.* 1–22 (2020) doi:10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020.ch1.
13. Cheng, X., Song, C., Du, Y., Gaur, U. & Yang, M. - **Pharmacological treatment of alzheimer's disease: Insights from drosophila melanogaster**. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–17 (2020).
14. Hampel, H. *et al.* - **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease**. *Brain* **141**, 1917–1933 (2018).

15. Giacobini, E. - **Cholinergic function and Alzheimer's disease.** *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **18**, 1–5 (2003).
16. Marucci, G. *et al.* - **Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease.** *Neuropharmacology* **190**, 108352 (2021).
17. Mattson, M. P. & Magnus, T. - **Ageing and neuronal vulnerability.** *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 278–294 (2006).
18. Cooray, R., Gupta, V. & Suphioglu, - **C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review.** *Mol. Neurobiol.* **57**, 4878–4890 (2020).
19. I INFARMED. IP. - **Axura® - Resumo das Características do Medicamento**, atual. 2020. [Acedido a 4 de junho de 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
20. Gonçalves, E. C. D. *et al.* - **Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant.** *Molecules* **25**, 1–47 (2020).
21. Lipnik-Štangelj, M. & Razinger, B. - **A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union.** *Arh. Hig. Rada Toksikol.* **71**, 12–18 (2020).
22. Infarmed, A. nacional do M. e P. de S. - **Canábis para fins medicinais.** *Canábis para fins medicinais.* [Acedido a 12 de Agosto de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal> (2020).
23. Honório, K. M., Arroio, A. & Da Silva, A. B. F. - **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa.** *Quim. Nova* **29**, 318–325 (2006).
24. de A. Leite, J. *et al.* - **Extraction and isolation of cannabinoids from marijuana seizures and characterization by 1H NMR allied to chemometric tools.** *Sci. Justice* **58**, 355–365 (2018).
25. Aso, E. & Ferrer, I. - **CB2 Cannabinoid Receptor As Potential Target against Alzheimer's Disease.** *Front. Neurosci.* **10**, 1–10 (2016).
26. Bonfá, L., Vinagre, R. C. D. O. & De Figueiredo, N. V. - **Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos.** *Rev. Bras. Anesthesiol.* **58**, 267–279 (2008).
27. Balapal S. Basavarajappa<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Madhu Shivakumar<sup>1</sup>, Vikram Joshi<sup>1</sup>, and S. S. -

- Endocannabinoid System in Neurodegenerative Disorders.** *J Neurochem* **176**, 42 (2017).
28. Saito, V. M., Wotjak, C. T. & Moreira, F. A. - **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão** *Rev. Bras. Psiquiatr.* **32**, 7–14 (2010).
  29. Solution, T. human. - **The Human endocannabinoid System.** [Acedido a 3 agosto de 2021]. Disponível em [www. The-human-solution-org](http://www.The-human-solution-org) (2020).
  30. **Primeira substâncias à base da planta de Cannabis para Fins Medicinais**, atual.2021. [Acedido a 5 de maio de 2021]. Disponível em Tilray. <https://tilray.pt>
  31. INFARMED. IP. - **Satixex<sup>®</sup> - Resumo das Características do Medicamento**, atual. 2020. [Acedido a 23 junho de 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
  32. Cassano, T. *et al.* - **From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases.** *Front. Pharmacol.* **11**, 1–10 (2020).
  33. Zadik-Weiss, L. *et al.* - **Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer’s disease in the research of CBD as a potential treatment—a narrative review.** *J. Cannabis Res.* **2**, 0–5 (2020).
  34. Alsherbiny, M. & Li, C. - **Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions.** *Medicines* **6**, 3 (2018).
  35. Hao, F. & Feng, Y. - **Cannabidiol (CBD) enhanced the hippocampal immune response and autophagy of APP/PS1 Alzheimer’s mice uncovered by RNA-seq.** *Life Sci.* **264**, 118624 (2021).
  36. Watt, G. & Karl, T. - **In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer’s Disease.** *Front. Pharmacol.* **8**, 1–7 (2017).
  37. Lucas, C. J., Galettis, P. & Schneider, J. - **The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* **84**, 2477–2482 (2018).
  38. Badowski, M. E. - **A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics.** *Cancer Chemother. Pharmacol.* **80**, 441–449 (2017).

39. Vázquez, M., Guevara, N., Maldonado, C., Guido, P. C. & Schaiquevich, P. - **Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain.** *Biomed Res. Int.* **2020**, (2020).
40. Monteiro, C., Marques, F. B. & Ribeiro, C. F. - **Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável.** *Rev. Port. Med. Geral e Fam.* **23**, 63–73 (2007).
41. Wessler, J. D., Grip, L. T., Mendell, J. & Giugliano, R. P. - **The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs.** *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 2495–2502 (2013).
42. Preedy, V. R. - **Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment.** *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (2017).
43. INFARMED. IP.. - **Informação aos profissionais de saúde sobre produtos à base de cannabis medicinal**, atual. 2021 [Acedido a 16 de juho de 2021]. Disponível em h <https://www.infarmed.pt>
44. Köfalvi, A. *et al.* - **Stimulation of brain glucose uptake by cannabinoid CB2 receptors and its therapeutic potential in Alzheimer’s disease.** *Neuropharmacology* **110**, 519–529 (2016).